

University of Groningen

Over de werking van erythrophiciene op het hart

Berg, Leo Mari van den

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

1938

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Berg, L. M. V. D. (1938). *Over de werking van erythrophiciene op het hart*. Groningen: [S.n.].

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

OVER DE WERKING
VAN ERYTHROPHLŒINE
OP HET HART

L. M. VAN DEN BERG

OVER DE WERKING VAN ERYTHROPHLŒINE
OP HET HART

EEN EXPERIMENTEEL ONDERZOEK

STELLINGEN.

I.

Het verdient aanbeveling bij de behandeling van zware verbrandingen naast de gebruikelijke therapie een extract van de bijnier en vitamine-C toe te dienen.

II.

Het effect op de huid zoowel van roodlicht- als van infraroodbestralingen moet uitsluitend aan warmte inwerking worden toegeschreven.

III.

Men beginne bij drenkelingen, bij toepassing der eerste kunstmatige ademhalingen, onder geen voorwaarde met een kunstmatige uit-ademing maar met een voorzichtige kunstmatige in-ademing.

IV.

Chinidinum purissimum heeft een uitgesproken antifibrilleerende werking.

V.

De vrije verkoop van geneesmiddelen, in het bijzonder van de slaapmiddelen, beteekent een gevaar voor de volksgezondheid.

VI.

De belangrijkste oorzaak voor het ontstaan van de z.g. witte gal is gelegen in de uitval van de functie der levercellen.

VII.

Sulfanilamiden bevattende medicamenten dienen uitsluitend in een ziekenhuis, onder toezicht van een ter zake kundigen arts, te worden toegediend.

VIII.

Het is gewenscht, dat de bloedtransfusiediensten in Nederland geregulemeenteerd worden.

IX.

Bij patienten met Morbus Werlhofii dient een nauwkeurig onderzoek naar door hen gebruikte medicamenten te worden ingesteld.

OVER DE WERKING VAN ERYTHROPHLŒINE OP HET HART

EEN EXPERIMENTEEL ONDERZOEK

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN DEN
GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE
AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE GRONINGEN,
OP GEZAG VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS
Dr. K. SNEYDERS DE VOGEL, HOOGLEERAAR
IN DE FACULTEIT DER LETTEREN EN WIJS-
BEGEERTE, TEGEN DE BEDENKINGEN VAN
DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE TE
VERDEDIGEN OP ZATERDAG 2 JULI 1938

DES NAMIDDAGS TE

3 UUR PRECIES

DOOR

LEO MARI VAN DEN BERG

ARTS

GEBOREN TE ALKMAAR

*

DRUKKERIJ ERVEN B. VAN DER KAMP — GRONINGEN

*Opgedragen aan mijn Ouders en aan
mijn Vrouw, aan wie ik bijzonderen
dank verschuldigd ben voor den steun,
dien ik van hen mocht ontvangen.*

Bij het verschijnen van dit proefschrift maak ik gaarne van de gelegenheid gebruik, om U, mijn leermeesters der Medische en Natuurphilosophische faculteiten van de Rijks-Universiteit te Groningen, dank te brengen voor het onderwijs, dat ik van U allen heb ontvangen.

Hooggeleerde de Boer, dat Gij mijn Promotor hebt willen zijn, stemt mij tot groote dankbaarheid.

Dat ik gedurende eenigen tijd Uw assistent mocht zijn, beschouw ik als een bijzonder voorrecht.

Voor de wijze, waarop Gij mijn schreden op het pad der experimenteele cardiologie hebt geleid evenals voor den steun, dien ik bij mijn onderzoek en bij het tot stand komen van dit proefschrift, van U mocht ontvangen, breng ik U mijn hartelijken dank.

Zeer veel dank ben ik eveneens verschuldigd aan U, mijn Vader, die reeds vroeg mijn belangstelling voor laboratorium-onderzoek hebt gewekt.

Uw raad en steun, mij in mijn studiejaren zoo menig maal gegeven ook bij het bewerken van dit proefschrift, heb ik steeds als een groot voorrecht gevoeld.

Zeergeleerde Siemeling, aan den tijd waarin wij beide zoo prettig hebben samengewerkt, zal ik steeds met genoegen blijven terugdenken.

Tenslotte een woord van dank aan allen, die mij bij het samenstellen van dit proefschrift tot steun zijn geweest, speciaal aan mijn Vrouw voor haar administratieve medewerking en aan de heeren J. Keizer en E. G. Jansen voor hun technische hulp.

INHOUD.

	Bladz.
INLEIDING	9
Geschiedenis en botanie	9
Pharmacologie	13
Chemie	22
Erythrophlœine en de psychologische waardebe- der digitalis-middelen	27
EIGEN EXPERIMENTEN	28
De werking van erythrophlœine op het kikkerhart in situ (suspensiecurven)	28
Eerste vergiftigingsstadium van de kamer	30
Tweede vergiftigingsstadium van de kamer	59
Derde vergiftigingsstadium van de kamer	73
De werking van erythrophlœine op het geïsoleerde kikkerhart	78
Onderzoek met den snaargalvanometer	85
De werking van erythrophlœine op de bloedvaten van rana esculenta	103
Samenvatting	109
Summary	115
Zusammenfassung	121
LITERATUUR	128

INLEIDING.

GESCHIEDENIS EN BOTANIE.

Erythrophlœine is een tot nu toe weinig bekend geneesmiddel hoewel zijn bestudeering, mijns inziens, alle aandacht verdient.

Het is een pharmakon van plantaardigen oorsprong en wordt gevonden in de schors van het geslacht *Erythrophleum*, speciaal *Erythrophleum guineense* Don, een in West- en Centraal-Afrika inheemsche boom.

De naam *Erythrophleum* werd gegeven door Afzelius, hoewel hij de plant niet heeft beschreven.

In 1816 bracht Smith, van een Congo-expeditie, welke hij onder leiding van Kapitein Tuckey maakte, enkele *Erythrophleum*-soorten mee.

Twee jaren later vestigde Robert Brown de aandacht op deze plant.

Brown sprak van de „Red water tree” uit Sierra Leone en onderscheidde ook nog een andere soort de z.g.n. „Ordeal plant” of „Cassa”, waaruit de inboorlingen het Mevagi-gift bereiden. Later bleken echter beide planten de *Erythrophleum guineense* te zijn, welke in Afrika onder de twee bovengenoemde namen bekend was.

In 1833 beschreven Guillemin en Perrottet een soortgelijke plant uit Senegal, onder den naam van *Fillaea suaveolens*, terwijl eenige jaren later, in 1850, de zoon van Bertoloni den naam „Mavia” gaf aan een boom uit Mozambique, welke Bailon als *Erythrophleum* identificeerde.

Ook baron Ferd. von Müller uit Melbourne beschreef in het jaar 1859, onder den naam van *Laboucheria*, een Australische planten-soort, welke hij echter zelf korten tijd daarna herkende als te behooren tot het geslacht *Erythrophleum*.

Volgens Engler behoort het geslacht *Erythrophleum* tot den stam der *Dimorphanthaceae*, de onder-familie der *Caesalpinioideae*, de familie der *Leguminosae*.

Aangenomen wordt, dat het eerst in 1876 aan Gallois en

Hardy gelukt is, het werkzame bestanddeel uit de schors te isoleeren, al schijnt Rouhaud het tevoren reeds ontdekt te hebben.

Vanwege de roode kleur van het parenchym gaven bovengenoemde Fransche onderzoekers er den naam van erythrophlœine aan (*ἐρυθρός* — rood en *φλοιός* — bast).

De naam Erythrophleum zou, zoo vermeldt Planchon, volgens Afzelius afgeleid zijn van *φλέω* — stroomen; het maceraat in water is n.l. rood.

De Erythrophleum bast vindt men met de volgende namen aangeduid: in het Engelsch: Sassy — Susty — Saucy — Saxon — Cas(s)a — Casca — Mancona — Doom — bark, in het Fransch: Ecorce de Mançone des Portugais, Bourane des Floups, Ma(n)çone; inheemsch: Tali (Malinké), Teli (Foulla), Méli (Soussou), Alui (Baoulé), Odum, N'Cassa, N'Kassa, M'Bundu, Moavi, Elondo, Elinda (Monbuttu dwergen), um Khwangu (Zoeloe's), Camatog, Calamantao, Tacloban, Salsal (Philippijnen), Couminga, Komanga, Kiminga, Koumanga en Koumango¹).

De boom, in het Engelsch „red water tree”, door de Duitschers „Rothwasserbaum” genoemd, kan 40 M. hoog worden en heeft een ronde rechte stam met een doorsnede van meer dan 1 Meter.

Het hout der Erythrophleum-soorten is buitengewoon hard (vandaar de naam: „leguminous iron bark tree” in de verzameling van Leichhardt en het gebruik om er straten mee te plaveien) en wordt door de witte mieren niet aangetast.

Voorts wordt de schors gebruikt bij het zoogenaamde: „Godsoordeel”.

Aubréville zegt, in een prachtige beschrijving van de Goudkust, over deze boomen het volgende:

„Il est excessivement abondant, formant même de petits peuplements clairs dans les ravins sur les pentes des montagnes.

Les grands Talis se maintiennent partout dans les terrains cultivés, respectés par l'indigène qui hésite à abattre ces arbres au bois trop dur. Il descend des hauts plateaux en suivant les cours d'eau et se répand en Casamance, dans le Soudan méridional et en Haute

¹) De namen N'Cassa en N'Kassa zijn niet specifiek en duiden volgens Wildeman niet de plant zelf, doch het godsoordeel aan.

Côte d'Ivoire. On le trouve alors dans les galeries forestières ou sur les lisières de la grande forêt. Il s'étend très loin jusqu'en Ouganda et dans l'Est africain".

En uit Aubréville's beschrijving van het godsoordeel citeer ik:

„On comprend ainsi que le féticheur qui préparait le breuvage, selon qu'il l'administrerait fort ou faible, pouvait diriger à sa guise le jugement de Dieu, faire éclater l'innocence de celui qui lui avait offert les cadeaux les plus généreux ou faire périr coupables ses propres ennemis."

Meyer vermeldt in zijn Lexikon, dat aan de Goudkust de beschuldigden den bast moeten kauwen; in Sierra Leone gebruikt men het donkerroode waterige extract.

Verwekt het gift alleen braken, dan bewijst dit de onschuld — heeft het echter een laxeerend effect — dan treft de(n) aangeklaagde(n) schuld.

Erythrophleum wordt niet alleen in tropisch Afrika, doch ook rondom den Indischen Oceaan: Seychellen en Madagaskar, en verder in Australië, speciaal in Queensland, op de Philippijnen en in Zuid-China, aangetroffen.

In Zuid-Amerika schijnt de boom niet voor te komen, tenminste: bij Santesson, die vele Zuid-Amerikaansche pijlgiften onderzocht, vond ik niets over Erythrophleum vermeld.

De schors is hard, reukeloos en geeft, wanneer het tot poeder wordt gebracht, heftige niesbuien. Zij komt in den handel voor in den vorm van 1 cM. dikke, platte, onregelmatige stukken, die roodachtig-bruin zijn getint en van ruwe oppervlakten voorzien.

Harwich heeft den bouw van den Cortex Erythrophlei beschreven, terwijl Planchon en Collin teekeningen van doorsneden der schors hebben gepubliceerd.

Een zeer uitvoerig vergelijkend botanisch onderzoek werd in 1908 door Planchon gedaan.

Op hun ontdekkingsreizen sedert het midden der 15de eeuw, leerden de Europeanen het gebruik van pijlgiften uit verre landstreken kennen. Maar hoe meer Azië, Afrika en Zuid-Amerika door hen werden bezocht, des te meer stelden zij zich aan het gevaar der giftige pijlen bloot.

Het systematisch onderzoek werd eveneens belemmerd door het feit, dat het materiaal wegens geheimhouden der voorschriften

slechts spaarzaam was te verkrijgen, zoodat met kleine hoeveelheden geen volledig chemisch en pharmacologisch onderzoek kon worden verricht.

Het onbekend zijn met de menging van andere giften in het extract van den Cortex Erythrophlei, zooals b.v. de Monbuttu-dwergen doen, die aan de schors en het zaad gedeelten van den Strychnos Icaja en het blad van Palisota Bartschi Beuth. en van Combretum grandiflorum Don. toevoegen, gaf destijds verschillende pharmacologische resultaten bij gelijke extractie-methoden.

Bovendien kwamen er stoffen in den handel, die ten onrechte met den naam van Erythrophleum werden betiteld. Zelfs de door Christy met den naam Haya-gift aangeduide stof, heette eertijds volgens enkele onderzoekers w.o. Haworth en de bekende pijlgiftkenner Lewin, van Erythrophleum afkomstig te zijn. Volgens Haworth kwam dit Hayagift uit Harrar (Abessinië), Liebreich toonde later aan dat de z.g.n. Haya een slangengift was (Naja Haje Merrill).

In dit licht beschouwd is de verdienste van Gallois en Hardy grooter dan men oppervlakkig zou meenen.

Zij waren in 1876 niet alleen de eersten, die erythrophlœine bereidden, maar tevens hebben zij deze stof aan een chemisch en pharmacologisch onderzoek onderworpen.

Naar aanleiding van hun proeven beschouwden zij het pijlgift als te behooren tot de groep der alcaloïden, terwijl de werking met die van het digitalis-glucoside overeenkwam.

Volgens deze onderzoekers bevatten de Erythrophleum guineense en de Erythrophleum coumango een gelijksoortig alcaloïd, met dezelfde pharmacologische werkzaamheid.

In hetzelfde jaar kon Merck een overeenkomstige stof isoleeren; hij bereidde het zoutzure zout van erythrophlœine.

Dat het alcaloïd van geen groote beteekenis is geworden in de jaren vóór 1900, moet men onder meer wijten aan de groote verscheidenheid, welke het geslacht Erythrophleum oplevert.

Behalve de Guineense G. Don., vond ik in de literatuur de volgende namen: Afzelia grandis, Coumango Baillon, Adansonia, Chlorostachys Baillon, Pubistamineum Henning, Dinklagei Taub., Gabunense Taub., Fordii Oliver, Ivorense Chev., Judiciale Procter, Reichenbachii, Laboucherii, Ordale Bolle, Lasianthum Corb., Densi-

florum (Elmer) Merrill¹⁾, Leonense Don. (1822), Cambodanium, Succirubrum en Marudii (Balansa).

Le win wees in 1888 het eerst op de anaesthetische werking van erythrophlœine.

Clinisch werd deze stof reeds spoedig toegepast o.a. door: Brunton en Pyre, Dujardin-Beaumetz, Sée en Boche-fontaine, Drummond, Lipp en Herrmann.

Hun uitkomsten waren niet in alle opzichten bevredigend. Zij vonden als therapeutische werking een polsverlangzaming en soms een bevordering der diurese.

Oorspronkelijk werd vaak een picrotoxin-achtige bijwerking gevonden, welke aan een ondeugdelijke bereidingsmethode moest worden toegeschreven.

Een en ander zal meer uitvoerig in de volgende hoofdstukken worden besproken.

PHARMACOLOGIE.

Toxicologie.

A. Het gebruik van Erythrophleum bij de inboorlingen.

Bijna alle onderzoekers der Couminga vermelden, dat de inboorlingen aan Erythrophleum een buitengewoon gevaarlijke werking toeschrijven.

De volgende aanhaling uit een brief van Perrier de la Bathie aan Heckel geeft de opvatting der Sakalaven, (dat zijn de inwoners van Madagaskar) over de giftige werking der Couminga aldus weer: „Pendant l'époque de la floraison, c'est-à-dire d'août à décembre, l'eau provenant des endroits où pousse le komanga ferait mourir les animaux (et même les hommes) qui en boivent, mais seulement lorsqu'ils n'y sont pas encore accoutumés. L'odeur forte des fleurs rendrait également malade. Les grandes pluies une fois commencées l'arbre ne produirait plus cet effet.”

Eerst vond Perrier dit alles weinig geloofwaardig, maar toen enkele van zijn eigen runderen onder de typische vergiftigings-symptomen gestorven waren, heeft hij deze zaak nauwkeurig on-

¹⁾ Oorspronkelijk heette deze boom op de Philippijnen: Cynometra densiflora Elmer.

derzocht en zoo kwam hij tot de volgende conclusie: „Je crois bien que, en réalité cet arbre est très nuisible, mais qu'il ne cause la mort du bétail que lorsque celui-ci en a ingéré les feuilles, soit sèches avec des herbes courtes, sous les arbres, soit vertes, les bœufs les ayant prises alors pour des feuilles de Bois noir (Accacia Lebbeck) dont nos zébus paraissent ici très friands.”

Deze hypothese is mijns inziens meer plausibel dan dat de dieren (zooals ook wel verondersteld werd) in het droge jaargetijde op alles aanvallen wat maar eetbaar is, en in dit geval dan speciaal zouden worden aangetrokken door de buitengewoon frisch-groene kleur dezer bladeren.

Dat zelfs vogels door de giftigheid van den boom zouden sterven en de bloemengeur en de rook van het houtvuur ziekte zouden verwekken, kon Perrier niet bevestigen.

Hoewel de giftigheid van de Couminga volgens de Malgaches onbegrensd is, wordt het door de inlandsche priesters tot een soort panacee verheven. Zij bereiden uit de schors met de grootste zorg en in het geheim, middelen, welke wij tegenwoordig specialité's zouden noemen. Een decoct der schors gebruiken zij tegen ulcera, die hiermede gemakkelijk zouden genezen. Bij Perrier veroorzaakte het aanraken van den verschen bast of gegiste bladeren heftige aanvallen van hoofdpijn en één van zijn reisgenooten: dominee Dursap kreeg, nadat hij een klein stukje schors had geproefd, gezichtsstoornissen, last van duizeligheid, psychische stoornissen, terwijl hij over zijn geheele lichaam begon te transpireeren.

Een laboratorium-bediende, die een stukje schors moest fijn stampen, kreeg een heftige ontsteking van zijn slijmvliezen met hevige niesbuien, welke gevolgd werden door een eenige dagen aanhoudende koorts en opgezetheid.

Het voorzichtig doorzagen der schors geeft reeds aanleiding tot niezen, terwijl dieren, die water drinken waarin de gedroogde bladeren zijn gemacereerd, bloedige ontlasting krijgen.

De bereiding van het „roode water”, de drank die de inboorlingen gebruiken bij hun godsoordeel, wordt zorgvuldig geheimgehouden.

Waarschijnlijk is het een decoct van de schors en wel in een sterkte van 4 lepels schors op een halve liter water.

Volgens Corre wordt bij de beslechting van geschillen de

drank (aftreksel van *Erythrophleum guineense*) eerst aan een hond gegeven; wanneer dit dier sterft, verdeelt men de rest van het gift tusschen de beide tegenstanders; bijna altijd sterven zij hier beide aan. Ook zelfs, wanneer er braakmiddelen in gemengd zijn, bekoopen, volgens *Dujardin-Beaumez*, beide partijen het meestal met den dood.

Volgens *Watt* wenden de Zoeloe's niet alleen de schors, maar ook het zaad therapeutisch aan: „They use the ground-up bark as a snuff for headaches and internally for abdominal complaints (it is said to be purgative), and for dogs to cure abortion.

For these purposes the seed may be used instead of the bark, but is said to be much more powerful in its action.

If the plant is fed to sheep, they develop in a few days a severe diarrhoea, which proves fatal after a week.”

In China zou volgens *Crévost* het z.g.n *Cây-rut* (lin-caï-zout uit de *Erythrophleum* (*Marudii*) *Fordii*) in bepaalde streken van Tonkin gebruikt worden voor de bereiding van een laxeerenden en toniseerenden drank.

B. Laboratorium proeven.

Paarden, honden, katten en caviae zijn alle zeer gevoelig voor het gift.

De dieren vertoonen de volgende symptomen: na enkele minuten worden zij onrustig, slap, gaan stuiptrekken, de oogen worden mat en de pupillen grooter, zij maken kauwbewegingen, schuimbekken, braken, defaeceeren en urineeren.

De sensibiliteit neemt af, de pols wordt sneller en kleiner, de bloeddruk daalt, de respirate wordt onregelmatig, de temperatuur daalt en de dood volgt snel.

De giftige werking op het hart is duidelijk: de pulsaties worden kleiner en kleiner en onregelmatig, totdat definitieve hartstilstand intreedt.

Volgens sommige onderzoekers wijst vermindering van de diurese op het begin van het toxische stadium.

Bij sectie constateerde men een hyperaemie der buikingewanden. Het slijmvlies van den tractus digestivus was ontstoken en vertoonde op enkele plaatsen ecchymosen, zelfs bij onderhuidsche

injectie van het gift. Indien het letale einde snel optrad, was deze mucosa daarentegen bleek, anaemisch.

De longen waren hyperaemisch, het hart had gedilateerde boezems en de kamers waren in contractie-toestand. Volgens Cornévin verkeerde het hart in maximale diastole.

Tenslotte zag men in de meningen, vooral in de buurt van het mesencephalon, bloedingen optreden.

Het vleesch der vergiftigde dieren mag niet gegeten worden, het alcaloïd bevindt zich in het bloed.

Gallois en Hardy vonden dat 4 mgr. erythrophlœine in 2 cm.³ aq.dest. opgelost en aan een cavia onder de buikhuid toegediend, dit dier na eenige uren doet sterven.

Bij een kikker gaf subcutane injectie van 2 mgr. binnen 6 minuten hartstilstand.

Voor een hond bedraagt volgens Sée en Bochefontaine, de dosis letalis bij subcutane injectie 45 mgr. per Kg. lichaamsgewicht.

Intraveneuse injectie bij honden deed de polsfrequentie in den beginne dalen en de polsamplitude stijgen.

Het kikkerhart vertoonde kort voor het letale einde een verlangzaming der contracties, bij honden trad, kort voor den dood, een versnelling van den hartslag op.

Gedurende de polsverlangzaming was een stijging van den bloeddruk waar te nemen, evenals bij digitalis.

Glawatz geeft voor duiven een dosis letalis van 2.9 mgr. op, terwijl Kameron voor het konijn een dosis letalis van 2 mgr. per Kg. lichaamsgewicht vond.

De, door Gallois en Hardy het eerst geconstateerde, digitalis-achtige werking van erythrophlœine werd door Harnack en Zabrocki, Glawatz, Brunton en Pyre, Dujardin-Beaumetz, Sée, Bochefontaine en Drummond bevestigd.

In tegenstelling met digitalis trad, volgens Brunton en Pyre, de werking van erythrophlœine ook op, wanneer het cervicale ruggemerg was doorsneden.

Daarentegen konden zij, na toediening van beide giften (per os, subcutaan of intraveneus), spierzwakte, braken, dyspnoe en versterkte diurese vaststellen.

In ons land konden Polak en Terwen de digitalis-achtige werking van erythrophlœine op het geïsoleerde kikkerhart bevestigen.

In 1918 publiceerden deze onderzoekers de resultaten van hun onderzoek over de werking van Erythrophlœinum sulfuricum Merck op het geïsoleerde hart van *Rana temporaria*.

Kort samengevat hebben zij: een verlangzaming van het slagtempo; een grooter worden der diastole; een versterking der systole; een verhooging van den tonus en stoornissen in het rythme kunnen vaststellen.

Als doorstromingsvloeistof gebruikten zij een Ringer oplossing welke, volgens Jacobj en Roemer, met 3.5% arabine was bereid.

Ten onrechte geeft Lendle in het „Handbuch der experimentellen Pharmakologie-Ergänzungswerk 1935 Seite 76" als de meening van Polak en Terwen weer, dat de werking van erythrophlœine van den alcaligraad der doorstromingsvloeistof afhankelijk zou zijn.

De Nederlandsche onderzoekers vermelden alleen, dat de Ringer-arabine oplossing, volgens Jacobj, onvoldoende alcalisch was, wilde men de geïsoleerde harten, nog voor de vergiftiging, hun normale werkzaamheid laten behouden.

Santi en Zweifel hebben de, door Dalma uit de schors geïsoleerde, nieuwe erythrophlœine-praeparaten bij laboratoriumdieren op hun giftigheid onderzocht.

In het algemeen nam de toxiciteit toe in de volgorde: norcasaidin < cassaïn < homophlein < erythrophlœin < madagaskar, uitgezonderd bij den kikker, waarvoor cassaïn veel minder giftig was dan de overige alcaloïden.

Bovendien was, oraal toegediend, madagaskar bij het konijn minder giftig dan erythrophlœin en homophlœin.

Slechts cassaïn voerde tot prikkelings-symptomen als tonisch-clonische krampen, reflexverhoging, polypnœa (bij witte muizen), opisthotonus en nystagmus (bij het konijn).

Alle alcaloïden van deze reeks hadden een aanzienlijk geringere giftige werking bij toediening per os.

Wat de stofwisseling aangaat vond Bomfleur, dat erythrophlœine in sterke verdunning (1 : 10⁻⁹) de suikerafbraak in de

hartspeer van den hond aanzet, terwijl een concentratie van (1:10-4) deze dissimilatie remde.

Aan runderhartspeeren was dit effect minder duidelijk. Een remming ontbrak ook bij de sterkste concentraties.

De geringe hoeveelheid melkzuur, welke door de hartspeer uit glycogeen wordt gevormd, kon, bij sterke verdunning der erythrophlœine-oplossing, worden verhoogd en bij een groote concentratie meestal worden geremd.

Raymond en Hamet onderzochten bij honden de werking van sulfas erythrophlœini op de darm-peristaltiek bij intraveneuse injectie van 0.5 mgr. per kilogram lichaamsgewicht.

Zij doorsneden de nervi vagi en vonden een verminderde motiliteit der kringmusculatuur, gepaard gaande met een sterke tonusafname.

Vasiljev onderzocht de werking van erythrophlœine op de bloedvaten van geïsoleerde nieren. Hij deed 14 experimenten met de nieren van katten en 3 met die van konijnen. De concentraties waarmee hij werkte, bedroegen 1 op 400 tot 1 op 10.

Hij kon aan de niervaten van het konijn, bij gebruik van een concentratie van 1 op 100 en hogere concentraties, een vaatdilatatie waarnemen. De niervaten der kat vertoonden deze dilatatie bij een verdunning van 1 op 25.

Deze Russische onderzoeker vond tevens voor de kat een dosis letalis van 1 mgr. per Kg. lichaamsgewicht.

Den laatsten tijd hebben Chen K. K., Chen A. L. en anderen doorstroomings-proeven met sulfas erythrophlœini bij kikkers gedaan, waarbij zij de doorstroomingsmethode van Howell en Cooke toepasten. Hierbij vonden zij A-V- „dissociation” en systolischen stilstand van den ventrikel.

Bij de kat registreerden zij electrocardiogrammen, na intraveneuse toediening van het gift in een concentratie van 1 op 50.000, onder een snelheid van 1 cm.³ per minuut. Behalve een verlenging van het P-R-interval en bradycardie vonden zij hierbij: „ectopic rhythm, secondary tachycardia and finally ventricular fibrillation.”

Bovendien verwekte het alcaloïd nausea en braken, zoowel bij duiven als katten: „so that there is no doubt about its digitalis-like effect.”

Deze onderzoekers deden series proeven, waarvan ik enkele hieronder weergeef:

a). Volgens de methode Hatcher-Brody vergeleken zij de werking van erythrophlœine op het hart met 9 andere der bekendste digitalisstoffen. Minstens 10 experimenten werden met elke stof gedaan.

De dosis letalis bedroeg gemiddeld 0.37 mgr. per Kg. lichaamsgewicht voor sulfas erythrophlœini; voor digitoxin 0.33 en voor ouabain 0.12 mgr.

b). Voorts vonden zij dat digitoxine en erythrophlœine voor kikkers minder giftig waren dan voor katten.

De min. let. dosis van erythrophlœine bedroeg voor den kikker 0.011 mgr. per gram lichaamsgewicht.

c). Als minimale braakdosis vereischte erythrophlœine 0.3 mgr. per Kg. lichaamsgewicht; digitoxine 0.15 mgr. en ouabain 0.06 mgr.

d). Bij het vaststellen der letale dosis onder aether anaesthesie, op verschillende tijdstippen na het begin der injectie bij die katten, die voor de emetische dosis waren gebruikt, kregen zij een indruk omtrent den tijd, gedurende welke de stof haar werking op het hart uitoefende m.a.w. den duur der werkzaamheid. Deze vertoonde de volgende reeks:

digitoxin > digoxin > cymarin > convallatoxin > erythrophlœin > β -antiarin > ouabain > thevetin > scillareen A > uzarin.

Zij vonden tevens, dat van deze stoffen de dosis voor de emetische werking op de kat niet parallel loopt, aan de minimale dosis, welke bij den kikker het hart in systole doet stilstaan.

Zij wijzen hier met nadruk op, daar volgens hen: „from a therapeutic point of view for none of the newer products should be applied to men unless their exact potency is known.”

Wij zijn hiermede gekomen aan de *Therapeutische werking* van erythrophlœine.

a). de therapeutische werking op het hart.

Als cardiacum is erythrophlœine op het einde der vorige eeuw toegepast. Sé e zag, na een dosis van 1.5 tot 2.5 mgr., een gunstig effect, terwijl H e r r m a n n een versterkte diurese en polsverlang-

zaming zag optreden na gebruik van 10 druppels per uur van een oplossing, die 2 mgr. erythrophlœine op 10 gram aqua laurocerasi bevatte. Een cumulatieve werking kon hij echter niet vaststellen.

Brunton gaf tinctura erythrophlei (1:10, alcohol 90 %) in een dosis van 10 minims, hetgeen overeenkomt met 30 druppels der tinctuur. Hij vond het bruikbaar bij dilatatio cordis, mitraal-insufficiëntie en ascites. Samson kon met erythrophlœine geen betere werking vaststellen dan met digitalis.

Dujardin-Beaumez schreef van de tinctuur meermalen daags 40 druppels voor en zou bij hydrops en hartziekten dezelfde goede diuretische resultaten hebben gezien, als bij gebruik van digitalis.

Drummond zag een afname der polsfrequentie met regelmatig en krachtiger hartpulsaties optreden. Toch verkoos hij digitalis boven erythrophlœine.

Planchon raadt aan driemaal daags 5 à 10 druppels der tinctuur te geven (of in pillen van 0.1 mgr. één tot driemaal daags). Volgens hem zou men voorzichtig kunnen klimmen tot 6 pillen per dag.

Martindale en Westcott vermeldden in 1932 een dergelijke doseering in hun uitgave der „Extra pharmacopoea.”

b). erythrophlœine als anaestheticum.

Lewin stelde als eerste vast, dat een 0.1—0.2% oplossing van het zoutzure zout van erythrophlœine, in het oog gedruppeld, een sterke anaesthesie der cornea gaf. Bovendien bleek hem dat, na subcutane injectie van deze oplossing, de huid pijnloos geïncideerd kon worden.

Goldschmidt, Gutmann en Hirschfeld konden dit bevestigen en de eerstgenoemde vermeldt, dat bij den mensch één druppel van een 0.1 % oplossing binnen een kwartier anaesthesie geeft, welke 3 tot 4 uren aanhoudt.

Hij kon geen accommodatieverlamming of een verandering der pupilwijdte constateeren.

De resultaten van Epstein zijn hiermee in overeenstemming.

Karewski tamponeerde het neusslijmvlies met een 0.5 % oplossing en kon dan poliepen pijnloos verwijderen. Ook gaven, volgens hem, subcutane injecties bij neuralgien een blijvend succes.

Gutmann kwam tot dezelfde conclusie na subcutane injectie van 0.5—1 mgr. in een 0.1—0.2 % oplossing.

Minder gunstig luiden de mededeelingen van: Löwenhardt, Brandt, Onodi, Liebreich, Crespi en Kaposi, Lipp, Hesse en Uhthoff.

Volgens deze onderzoekers was de anaesthesie niet voldoende en trad er pijn op rondom de inspuutopening. Na injectie van hoge doses als b.v. 20 mgr. konden zij mydriasis, duizeligheid, braken, snelle ademfrequentie en een polsvertraging vaststellen.

Königstein, Tweedy en Reusz wezen op de pijnen, welke zich bij indruppeling der oplossing in den conjunctivaalzak voordeden, terwijl Koller en Schöler een troebeling der cornea hebben waargenomen.

Ramon Paus gaf in de tandheelkunde aan erythrophlœine de voorkeur boven het arsenik, mits de tong goed beschermd was tegen aanraking met het gift, vooral, wanneer de tong licht verwond was tengevolge van een scherpen tandrand.

Hij gebruikte de volgende combinatie:

R/ Erythrophlœin. sulfuric. 1

Menthol. 1

Acid. carbolic. 4

Anderen als: Nünlist, Schweizer, Greth en Hesse vermelden, dat erythrophlœine te onregelmatig werkt en dat zij bij de exstirpatie der pulpa, bloedingen en periodontale prikkelings-symptomen hebben waargenomen.

Tenslotte heeft Trabucchi de nieuwe, zuivere erythrophlœine alcaloïden op hun anaesthetische werkzaamheid onderzocht en met percaïn vergeleken.

Volgens de werking op de cornea van het konijn kon hij de volgende reeks samenstellen:

madagaskar > percaïn > norcassaïdin > cassaïn > erythrophlœin.

Met een concentratie van 1 : 5000 trad nog een anaesthesie van langen duur op.

Wanneer men rekening houdt met de grootere giftigheid van „madagaskar”, dan kunnen cassaïn en norcassaïdin het beste worden aangewend.

CHEMIE.

Gallois en Hardy hebben in 1876 het erythrophlœine uit de schors van de Erythrophleum-guineense geïsoleerd.

Zij maakten een alcoholisch extract en zuiverden, na indampen, het residu, door opname in weinig water, van harsen en kleurstoffen. Uit de waterige oplossing werd het alcaloïd na toevoeging van ammonia uitgeschud met aethylacetaat. Het alcaloïd werd verder door omkristallisatie met behulp van dit oplosmiddel gezuiverd.

Bovendien toonden deze onderzoekers aan, dat het aldus verkregen product in water, alcohol en amylalcohol goed oplosbaar is.¹⁾

Met zuren vormt erythrophlœine zouten.

Met kalium permanganaat en zwavelzuur te zamen toegevoegd, geeft het alcaloïd een violette kleur, die spoedig zwart wordt.

Aanvankelijk meenden Gallois en Hardy, dat de door hen geïsoleerde stof een, onder invloed van zuren gevormd, verdubbelingsproduct van een natuurlijk glucoside was.

Daar zij echter deze stof ook alleen met behulp van water en aethylacetaat uit de schors konden extraheeren, meenden zij aldus het bewijs geleverd te hebben, dat zij met een alcaloïd en geen glucoside te maken hadden.

De geringe hoeveelheid schors, waarover zij beschikten, liet geen chemisch-analytisch onderzoek toe.

Daarentegen vermelden zij de volgende reacties:

Reagens	Kleur van het neerslag
jood jood kalium	geel-rood
jood kwik jood kalium	wit
jood bismuth jood cadmium	geel
jood cadmium jood kalium	vlokkig wit
kalium bichromaat	geelachtig
kwik bichromaat	wit
goud chloride	witachtig
palladium chloride	wit
phosphor molybdeen zuur	korrelig groen-geel

¹⁾ De z.g.n. goede oplosbaarheid in aether berust op een foutieve vertaling van „*ether acétique*”; de kristallijne stof is juist moeilijk oplosbaar in aether, chloroform en benzine.

Later vonden zij een alcaloïd met dezelfde eigenschappen in de *Erythrophleum couminga*.

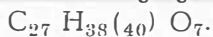
Dragendorff vermeldt in 1896, dat het alcaloïd in zwavelzuur, onder geelkleuring oplost. Na eenigen tijd verandert deze kleur in een groenrose tint. Verder geeft het alcaloïd met het reagens van Fröhde een groene, later geelbruine, kleur.

Harnack schreef in hetzelfde jaar dat er, onder de talrijke pharmaka met digitalis-werking één enkele bekend was geworden, die stikstofhoudend was en basische eigenschappen vertoonde n.l.: het erythrophlœine. Volgens hem was deze base amorph en had een hoog molecuulairgewicht van 505, terwijl twee chemische formules mogelijk waren: $C_{28}H_{43}NO_7$ of $C_{28}H_{45}NO_7$.

Bij verwarmen met verdund zwavelzuur ontstond de volgende hydrolytische splitsing:

$$C_{28}H_{43(45)}NO_7 + H_2O = C_{27}H_{40(42)}O_8 + CH_5N.$$

m.a.w. er ontstond erythrophlœinezuur en een methylamine. Door waterverlies ging dit zuur snel over in het anhydried:



Power en Salway extraheerden in 1912 den verschen bast; het gelukte hun niet het alcaloïd of de zouten ervan in een kristallijne vorm te verkrijgen.

Aan Dalma gelukte het in 1935 vier nieuwe alcaloïden uit de schors te isoleren n.l.:

1) cassaine, een wit-kristallijne substantie met een molecuulair gewicht van 405, een smpt. van 141° , een $[\alpha]_D^{20^\circ C}$ in absol. alcoh. van -103° en van haar in water opgeloste zouten van -117° .

Hij kende, op grond van een analyse, aan deze stof de volgende formule toe: $C_{24}H_{39}NO_4$.

2) cassaidine, $C_{24}H_{43}NO_5$, mol. gew. 425 en smpt. 113° .

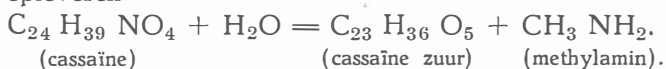
3) norcassaidine, $C_{23}H_{41}NO_5$, mol. gew. 411 en smpt. 131° .

4) homophlœine, een amorphe, zeer veel in uiterlijk en oplosbaarheid op erythrophlœine gelijkende stof, met de formule: $C_{56}H_{90}N_2O_9$.

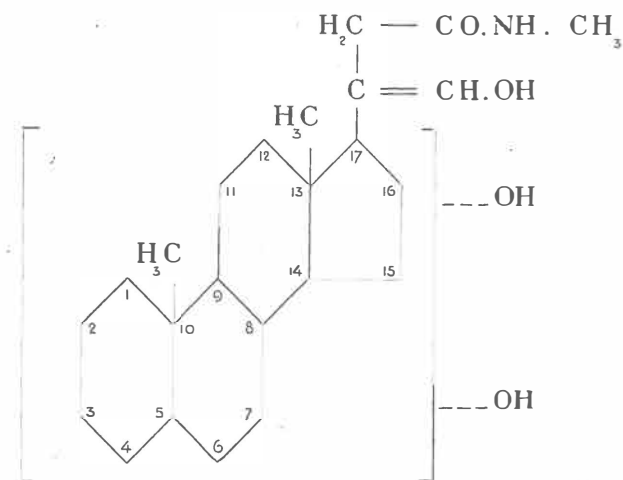
Deze nieuwe alcaloïden zouden alle, evenals digitalis, op het hart werken en een sterke lokaal-anaesthetische werking zonder bijverschijnselen geven.

Dalma geeft een zeer interessant vergelijkend overzicht der structuurformules van de door hem gevonden alcaloïden en die

der digitalis-glucosiden. Hij komt tot deze parallel, doordat hydrolyse van cassaine en norcassaidine een zuur en een methyl-amin opleveren.



Hij tracht in overeenstemming met de bekende structuurformule der digitalis agluconen, een dergelijke formule voor cassaine op te stellen n.l.:



Evenals bij de geninen hebben wij hier dus met een polyhydroxy-tetracyclisch systeem te maken. De plaats van twee hydroxyl-groepen in den vierring (buiten de groote haken) is nog onbekend. Waarschijnlijk zal een secundaire hydroxylgroep aan C-atoom 3 en een tertiaire aan C₁₄ gebonden zijn. Deze hydroxylgroepen geven de mogelijkheid tot estervorming.

W i n d a u s en zijn medewerkers hebben het eerst vermoed, dat de geninen, sterinen en galzuren, wat hun chemische structuur betreft, ten nauwste met elkaar in verband staan.

Door T s c h e s c h e te Göttingen werd op den samenhang met sterinen en galzuren gewezen.

Het gelukte hem evenals J a c o b s te New-York, door oxydatieve afbraak van hartvergift-derivaten, tot bekende stoffen der galzuur-reeks te komen.

Tschesche, Knick en Offe konden, door seleniumdehydrering, volgens Diels bij 320° C, anhydro-uzarigenine (uit de Gomphocarpus wortels) en cinobufagine (uit de huidklieren der Chineesche pad) omzetten in de koolwaterstof $C_{18} H_{16}$ — het methylcyclopentano-phenanthreen — welke stof op dezelfde wijze ook uit galzuren en sterinen kan worden verkregen.

De samenstelling van deze koolwaterstof werd door synthese waarschijnlijk gemaakt.

Jacobs en Elderfield hebben deze substantie uit strophanthidin afgezonderd.

Dit wijst op een overeenkomst in chemische structuur tusschen de geninen, sterinen en galzuren.

Aan Windaus gelukte het bovendien, door bestraling van plantaardige geninen met ultraviolet licht, een stof te verkrijgen, welke dezelfde werking vertoonde als bestraalde ergosterine.

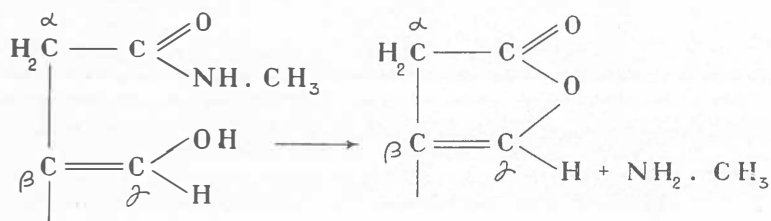
Het vitamine D kan dan ook van dit methyl-cyclopentanophe-nanthreen worden afgeleid.

Het blijkt, dat de geninen, behalve het scillaridine (scillagenin), 23 koolstofatomen bevatten en met nitroprussid-natrium en alkali een intensieve roodkleuring, de z.g.n. Legalsche proef, geven.

Met een alkalische picrinezuuroplossing geven deze geninen een oranje-roode kleur (Baljet-Knudson-Dresbach-proef).

Indien de geninen gehydreerd worden en men met de aldus ontstane, verzadigde dihydro-derivaten de bovengenoemde reacties doet, dan zullen deze negatief uitvallen. Volgens Jacobs zijn deze kleurreacties dan ook afhankelijk van de dubbele binding tusschen het β en γ — koolstofatoom in den oxylactonring, welke ring bij cassaïnzuur b.v., ontstaat uit een alcoholzuur door amine-afsplitsing en ringsluiting.

Het bijgevoegde schema geeft van het laatste een beeld.



Merck kent aan zuivere erythrophlœine de formule:
 $C_{28}H_{43}NO_7$ toe.

Volgens Chen K. K. en Chen A. L. zouden met erythrophlœine de reacties van Legal, Liebermann-Burchard en Sakaguchi negatief uitvallen; daarentegen het reagens van Tollens gereduceerd worden.

Erythrophlœine bevat dus een onverzadigde lacton-zijketen, terwijl er geen dubbele binding in β , γ — stand ten opzichte van de carboxylgroep mogelijk is.

Hellebrin en scillaridin geven eveneens een negatieve uitkomst bij de Legalsche proef.

De negatieve reactie van Sakaguchi wijst er op, dat de stof niet behoort tot de groep der bufotoxinen, die eveneens stikstof bevatten. Evenmin konden bovengenoemde onderzoekers een bewijs vinden, dat erythrophlœine een derivaat van cyclopentanophenanthreen zou zijn.

Zij verwachtten dus bij erythrophlœine een andere structuur dan die der digitalis-agluconen en die der bufaginen en bufotoxinen.

De volgende waarnemingen, welke door hen met „erythrophlein sulphate Merck” werden gedaan, acht ik nog het vermelden waard:

„Ouabain and erythrophlein sulphate are the only members that are completely soluble in water. Erythrophlein was beautifully crystalline, and when heated in a capillary tube immersed in an oil bath it began to soften at $68^{\circ}C.$, became a clear viscous mass at $88^{\circ}C.$, and decomposed with evolution of gas at $140^{\circ}C.$ ”

Combustion analyses yielded the following figures:

C 59.12; H 8.24; N 3.12; S 2.42.

C 59.15; H 8.31; N 3.09; S 2.53.

It is possible that Harnack's empirical formula needs revision.”

ERYTHROPHLEINE EN DE PHYSIOLOGISCHE WAARDEBEPALING DER DIGITALIS-MIDDELEN.

Ginzberg en Hohlberg hebben in 1913, op het elfde internationale congres voor pharmacie in Den Haag, als standaardmethode tot vergelijking van de sterkte der verschillende digitalisstoffen, de methode van Focke met een bepaalde hoeveelheid erythrophleinum sulfuricum, ten zeerste aanbevelen.

Zij achtten toen een verdunning van 1 op 1200 als de meest geschikte concentratie en vermeldten tevens, dat eenzelfde hoeveelheid gift, in een grootere concentratie, veel sterker werkzaam was.

Als standaard test-paraat is volgens hen sulfas erythrophleini te prefereren.

Bij een dosis van 0.0000208 gram (= 208 deci μ mgr.) eener oplossing van 1 : 1200 hebben zij een valor van 4.63 gevonden.

Deze dosis werd bepaald door bij kikkers van 20 tot 30 gram $\frac{1}{40}$ tot $\frac{1}{50}$ van het lichaamsgewicht te injecteren.

Evenals Focke werkten zij bij een temperatuur van 19—20° C.

Grönberg schrijft in 1928: „Um die Reaktionsfähigkeit von unbekannten Fröschen zu kontrollieren, wende ich seit Jahren mit grossem Vorteil bei der Standardisation von Herzmitteln Erythrophleinum hydrochloricum Merck. an. Die therapeutisch wirksamen Bestandteile der Digitalisblätter wechseln nämlich zuviel, während das Erythrophlein in Reinsubstanz von ganz konstanter chemischer Zusammensetzung ist.”

Van een oplossing van 1 op 1000 vindt hij een normalen valor van ± 4 .

Ook Grönberg wijst op den invloed der temperatuur op den valor en vermeldt, dat op onweersdagen de gevoeligheid voor de pharmaka der digitalisgroep sterk daalde.

De concentratie bij gelijke hoeveelheid gift bleek volgens hem eveneens van invloed te zijn.

De te injecteren vloeistof mocht 1 cm.³ niet te boven gaan, daar een grooter aantal cm.³ de snelheid der resorptie beïnvloedt.

EIGEN EXPERIMENTEN.

Bij het samenstellen van dit proefschrift was het mijn bedoeling om de werking van erythrophlœine op het kikkerhart te bestudeeren.

Daartoe maakte ik bij het analyseeren der hartbewegingen gebruik van de registratie der mechanische curven, opgenomen volgens de methode der dubbele suspensie, terwijl telkens een bepaalde hoeveelheid van Erythrophlœinum sulfuricum (Merck) bij een *Rana esculenta* werd ingespoten.

Behalve deze mechanische curven werden ook electrocardiogrammen, al of niet gecombineerd met dubbele suspensie, geregistreerd.

Voorts deed ik doorstroomingsproeven met het apparaat van Noyons, waarbij de werking der genoemde stof op het geïsoleerde kikkerhart werd nagegaan.

Tenslotte werd de vaatwerking van erythrophlœine aan het praeparaat van Laewen-Trendelenburg bestudeerd.

DE WERKING VAN ERYTHROPHLŒINE OP HET KIKKERHART IN SITU.

Methodiek.

Een *Rana esculenta*, liefst van middelmatige grootte, werd, na gewogen en in rugligging op een kikkerplank bevestigd te zijn, door den steek van Goltz gedecerebreerd.

Nadat borsthuid en borstbeen waren verwijderd en hierdoor het hart was blootgelegd, werd het pericard aan de ventrale zijde voorzichtig opengeknipt.

Vervolgens werd het hart dubbel gesuspendeerd, met intact gelaten frenulum, terwijl de boezemcurven onder die van de kamer op een beroet papier zonder einde werden geregistreerd. Hiermede kon het geheele vergiftigingsbeeld worden nagegaan.

Tegelijkertijd werden, met een signaal-inrichting, het prikkelmoment en onder deze, de tijd weergegeven.

Een prikkelelectrode was aan de boezems, aan de kamerbasis of aan de atrio-ventriculair-groef geplaatst, waardoor ik op elk gewenscht tijdstip inductie-prikkels kon toedienen.

Nu werd de primaire stroomkring zóódanig geschakeld, dat

slechts een openings-inductieprikkel, d.w.z. een prikkel, welke alleen ontstond bij het openen van den primairen stroomkring, het hart kon bereiken. Deze prikkel deed het prikkelsignaal naar boven uitslaan.

De tijd werd, tenzij anders vermeld, in seconden aangegeven.

Wanneer het dier door deze operatie te veel bloed verloor, dan werd er geen experiment mee gedaan.

Telkens vóórdat het gift werd toegediend, werd de hartslag eenigen tijd geregistreerd en werd de minimum prikkelsterkte, waarmee in het begin der diastole van de kamer een extra-systole kon worden opgewekt, bepaald.

In elk der beide dijlymphzakken werd de helft van de in te spuiten hoeveelheid gift geïnjicieerd.

Intoxicatie-verschijnselen.

Het vergiftigingsbeeld van een kikkerhart, dat ontstaat door een injectie van erythrophlœine in den dij-lymphzak, laat zich het duidelijkst zien na een dosis, die rythme-stoornissen en tenslotte hartstilstand veroorzaakt.

Er werd gewerkt met een 0.1% oplossing van erythrophlœinum sulfuricum, waarvan per gram-kikker $\frac{1}{30}$ — $\frac{1}{180}$ mgr. werd ingespoten, terwijl als oplosmiddel kikker-Ringer werd gebruikt.

Aangezien het intoxicatiebeeld, bij een langzaam tempo der vergiftiging, wordt uiteengerek, kunnen we duidelijk drie stadia onderscheiden, n.l.:

1. Eerste vergiftigingsstadium, gekenmerkt door het normale rythme.
Elke sinusimpuls wordt gevolgd door een boezem- en een kamersystole.
2. Het stadium der arhythmieën, gekenmerkt door uitval van systolen, het eerst van de kamer en later ook van de boezems. Bovendien kunnen bijzondere vormen van systolen en groepvorming ontstaan.
3. Het eindstadium, gekenmerkt door het optreden van groepen van Luciani, en „vereinzelte” systolen.

Tenslotte blijven alle hartafdeelingen stilstaan, dus ook de sinus vensus, die tegen het gift wel het meest resistent blijkt te zijn.

Ik zal nu de verschijnselen, waargenomen gedurende deze stadia, en de proeven, die ik tegelijkertijd deed, beschrijven.

EERSTE VERGIFTIGINGSSTADIUM.

Gedurende het eerste vergiftigingsstadium, waarin elke sinus-impuls door een normale boezem- en kamersystole wordt gevolgd, treden als eerste teekenen der intoxicatie op:

1. verlangzaming van het slagtempo;
2. tonusverhooging;
3. verlenging van het refractairstadium der kamerspier.

Verlangzaming van het slagtempo.

Om een beeld te geven van de daling van het slagtempo, na een injectie met erythrophlœine, moge de volgende tabel dienen:

Tabel I.

Vóór de Vergiftiging.

15—20 min. na de vergiftiging.

Exp.	duur van 20 systolen in sec.	duur der refract. pe- riode in sec.	duur van 20 systolen in sec.	duur der refract. pe- riode in sec.	gew. kikker in grammen.
I*	29		39		
II	26		29		
III*	27		33		
IV	25		28		
V	27		31		
VI	24 $\frac{1}{2}$		27		
VII	30		36		
VIII*	27		31		
IX	24 $\frac{1}{2}$		28		
X	28		32		
XI*	29	$\frac{4}{5}$	33	1 $\frac{1}{2}$	54
XII*	27	$\frac{7}{8}$	32	1 $\frac{1}{8}$	47
XIII*	27	$\frac{7}{8}$	29 $\frac{1}{2}$	1 $\frac{1}{6}$	54
XIV*	23 $\frac{1}{2}$	$\frac{4}{5}$	26 $\frac{1}{2}$	1 $\frac{1}{5}$	66
XV*	24	$\frac{3}{4}$	27	$\frac{7}{8}$	53
XVI*	22	$\frac{3}{4}$	27	$\frac{3}{4}$	33
XVII*	28	$\frac{7}{8}$	31	1 $\frac{3}{8}$	56
XVIII*	29	1 $\frac{1}{6}$	32	1 $\frac{3}{8}$	50
XIX	27 $\frac{1}{2}$	$\frac{5}{4}$	32	1	71
XX*	31	1	33	1 $\frac{1}{8}$	77 $\frac{1}{2}$
XXI*	23 $\frac{1}{2}$	$\frac{5}{6}$	27	1 $\frac{1}{8}$	89

Het gewicht der kikkers in de experimenten I—X varieerde tusschen 42.1 en 47.75 gram. Deze kikkers kregen alle 0.6 mgr. ingespoten, dus $\frac{1}{70}$ tot $\frac{1}{80}$ mgr. per gram lichaamsgewicht. Het waren drie wijfjes- en zeven mannetjes-kikkers. De wijfjes zijn in de tabel met een sterretje achter het romeinsche cijfer aangeduid.

De kikkers in de experimenten XI—XXI kregen allen $\frac{1}{125}$ mgr. per gram lichaamsgewicht ingespoten.

Uit de toename van den tijdsduur van 20 systolen, 15—20 minuten na de injectie, blijkt wel duidelijk een verlangzaming van het slagtempo. Dit verschijnsel is bij vele harten reeds na 5 minuten vast te stellen.

Uit mijn curvenmateriaal heb ik er 30 willekeurig gekozen en bij 22 hiervan deze verlangzaming van het slagtempo geconstateerd.

Evenmin als de Boer, na vergiftiging met digitalis, antiarine en veratrine een curve vond, waarop bij gelijk gebleven slagtempo, de hoogte der kamersystolen duidelijk was toegenomen, kon ik met erythrophloëine een stijging der hefhoogte constateeren. Wel zag ik deze stijging vaak wanneer het slagtempo afnam.

Tonusverhooging van de kamerspier.

Tonusverhooging is wel het eerste in het oog vallende verschijnsel, dat bij de kamerspier na de vergiftiging optreedt.

Wanneer de lijn, die in de curve de basis der kamersystolen verbindt, stijgt, spreken we van tonusverhooging.

Nu viel dit verschijnsel des te beter op, naarmate een hoogere dosis van het gift werd ingespoten.

Ook in de andere vergiftigingsstadia kon ik echter soms een duidelijke tonusverhooging waarnemen. Na een snel optredende maximale tonusverhooging, tengevolge van een hoge dosis gift, komt het tot systolische kamerstilstand, die een enkele maal tijdelijk kan zijn, waarna weer een tonusvermindering plaats vindt.

Dit laatste heb ik bij de proeven met het hart in situ nooit kunnen waarnemen.

Terwijl de kamercontracties steeds kleiner worden, doordat tijdens de diastole een gedeelte der kamerspier niet meer geheel verslapt, zagen wij vaak spontaan een alternans optreden.

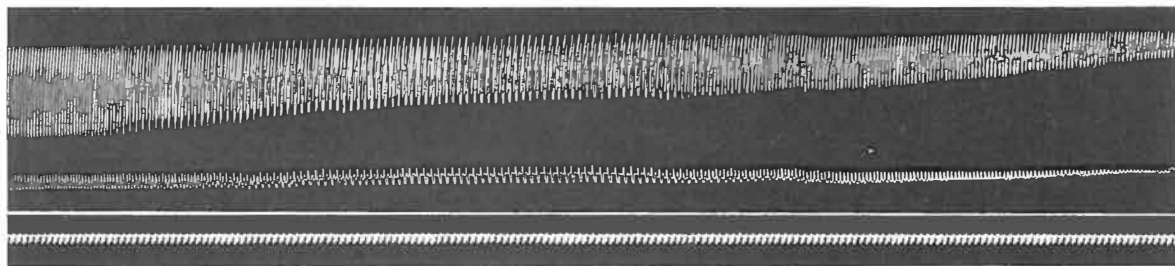


Fig. 1.

Gelijktijdig vóórkomen van tonusverhooging en alternans van de kamerspier, 6 min. na injectie van 1 mgr. erythrophlœine. Tijd in 2 sec.

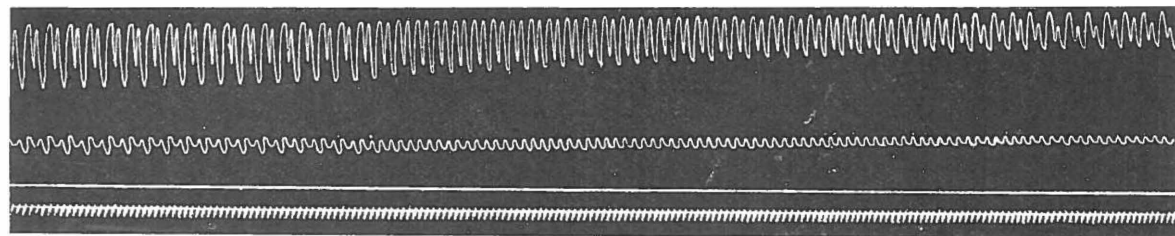


Fig. 2.

11 Min. na injectie van 1.1 mgr. erythrophlœine is deze curve geregistreerd. Een voorbeeld van een tonusverhooging der kamerspier, waarbij tegelijkertijd een kameralternans optreedt.

De curven van fig. 1 geven van het bovenstaande een duidelijk beeld. Hier zien we 6 min. na een injectie van 1 mgr. erythrophlœine, hetwelk een hooge dosis is bij een kikker van 40 gram, tegelijk met

de tonusverhooging spontaan een kortdurende kameralternans ontstaan.

De boezems vertoonen hier een z.g.n. pseudo-alternans.

De laatste wordt veroorzaakt door mechanische verhoudingen tijdens de registratie.

Door het beroete papier sneller te laten draaien dan bij de curven van fig. 1, werd fig. 2 verkregen.

Bij dezen kikker van 33 gram werd 1.1 mgr. erythrophlœine geïnjecteerd en 11 min. later zien we tijdens den kameralternans een tonusverhooging optreden.

Maar niet alleen de kamer, ook de boezems geven in beide figuren het beeld der tonusverhooging weer.

Stijgt de lijn, die in de curve de toppen van de kamersystolen verbindt, dan spreken we van een toename van de contractiliteit.

In fig. 1 en 2 zien wij een gelijktijdig voorkomen van tonusverhooging en een geringe toename der contractiliteit, een verschijnsel, dat ik steeds vond na het toedienen van een groote dosis erythrophlœine.

Hierbij dient te worden opgemerkt, dat bij deze toename der contractiliteit het slagtempo steeds was verlangzaamd.

Verlenging van het refractairstadium der kamerspier.

Bij het voortschrijden der vergiftiging neemt de duur van het A-V-interval toe en zien we de elektrische prikkelbaarheid van de kamerspier afnemen.

Een inductieprikkel van dezelfde minimale sterkte als vóór de injectie aan de kamer toegediend, moest, om nog een extrasystole op te wekken, steeds later in de diastole, soms in de kamerpauze, worden toegediend.

Wilde ik toch, eenigen tijd na de vergiftiging, in het begin der diastole, een extrasystole opwekken, dan moest de rolafstand der secundaire klos verkleind worden, m.a.w. een sterkere prikkel worden geapliceerd.

De verlenging van het refractairstadium der kamer, 19 min. na een injectie van 0.5 mgr. erythrophlœine, wordt door de curven van fig. 3 goed uitgebeeld.

Voordat de kikker werd ingespoten, was de kamer gedurende de geheele diastole prikkelbaar.

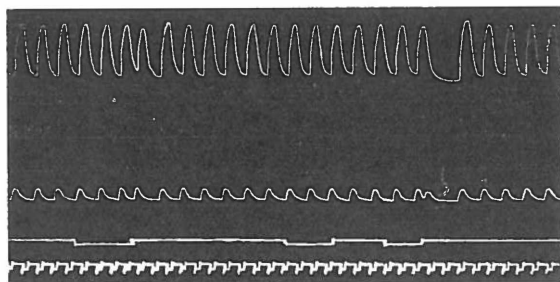


Fig. 3.

19 Min. na injectie van 0.5 mgr. erythrophlœine zijn deze curven geregistreerd. Bij den opwaartschen uitslag van het prikkelsignaal wordt aan de boezems, in de buurt van de A-V-groef, een extraprikkel toegediend. Bij den eersten uitslag van het signaal naar boven, ontstaat een extrasystole zoowel van de boezems als van de kamer. De 2e extraprikkel heeft geen effect. De 3e extraprikkel wordt aan het einde der diastole van de boezems geapliceerd. Deze prikkel botst samen met den sinusimpuls en veroorzaakt een extrasystole van de boezems, terwijl de kamer dan nog refractair is. Gedurende de compensatoire pauze ontstaat een „résidu-tonique.”

Bij de opwaartsche uitslagen van het prikkelsignaal werd telkens aan de boezems, dicht bij de A-V-groef, een extraprikkel van gelijke sterkte gegeven. We zien nu uit de curve, dat er na den eersten prikkel niet alleen een extrasystole van de boezems, doch ook van de kamer volgt.

De tweede uitslag van het signaal naar boven heeft geen effect, terwijl bij den derden de extrasystole der boezems gevolgd wordt door een extrapauze van de kamer.

De boezemextrasystole wordt dus niet gevolgd door een kamersystole, zooals dat na normale boezemsystolen en ook na de, in het begin der figuur opgewekte boezemextrasystole, het geval is.

De extraboezem- en kamersystole na den 1en inductieprikkel komen nagenoeg gelijktijdig. Na den 3en inductieprikkel, op het einde van de diastole aan de boezems geapliceerd, ontstaat een extrasystole van de boezems, terwijl de stroomlussen dan op het nog refractair zijn van den ventrikel afstuiten.

We zien hier dus, zonder een voorafgaande extrasystole, een extrapauze van de kamer ontstaan.

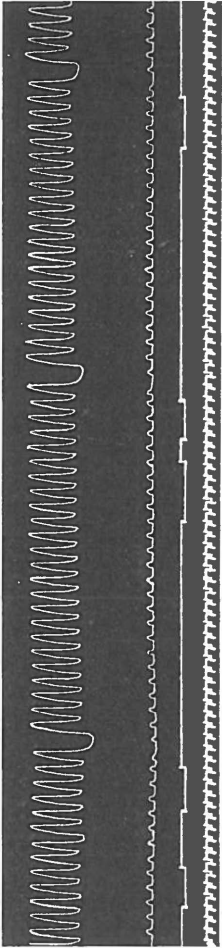


Fig. 4.

Registratie 12 min. na injectie van 0.8 mgr. erythrophlœine. De prikkelelectrode staat aan de boezems. Gedurende de extrakamerpausen treedt een tonusverlaging aan den dag („résidu tonique”).

De postcompensatoire systolen, die na de compensatoire pauze ontstaan, zijn duidelijk vergroot in fig. 3. Deze vergroting is des te duidelijker naarmate de voorafgaande pauze langer is geweest.

In het volgende hoofdstuk kom ik hierop nog terug.

De curve tijdens de compensatoire pauze vertoont een „résidu-tonique”, welke ook hier weer des te grooter is, naarmate de pauze langer blijkt langer te zijn.

Dit laatste verschijnsel wordt nog duidelijker door de volgende illustratie weergegeven.

In fig. 4 zijn de suspensiecurven van een kikkerhart weergegeven, 12 minuten na subcutane injectie van 0.8 mgr. erythrophlœine. Bij den 2en, 4en en 5en uitslag van het signaal naar boven ontvangen de boezems in het begin der kamersystole een inductieprikkel, die een extrasystole van de boezems oplevert, daarna bereikt de sinusimpuls de kamer, terwijl deze nog refractair is.

Zoo ontstaat de extrapauze, terwijl de eerste sinusimpuls daarna weer het normale slagtempo inleidt.

Gedurende deze extrapauzen constateeren wij een tonusverlaging van de kamerspier.

Maar gedurende de pauzen in het normale slagtempo heeft de kamerspier zich blijkbaar niet voldoende kunnen herstellen en is een tonusverhooging achtergebleven („résidu tonique”).

Ditzelfde toonde de Boer voor digitalis reeds in 1917 aan, waarbij hij, niet aan de boezems, doch aan de kamerbasis een extra-prikkel gaf. Daar op dat oogenblik de kamer nog refractair was.

heeft de inductiestroom retrograad de boezems geprikkeld en werd volgens zijn beschrijving (de boezems waren niet gesuspendeerd) „une systole supplémentaire de l'oreillette" verkregen.

Wij konden dus het bestaan van een „résidu tonique" aantoonen, door een extrapauze van de kamer te verwekken zonder voorafgaande extrasystole, nadat aan de boezems, of aan de kamerbasis een extraprikkel was toegediend.

Wij zagen in soortgelijke gevallen de curve nooit dalen tot de hoogte, die zij vóór de vergiftiging had.

Dit bevreemdt ons niet, daar wij steeds bij onze proeven met erythrophlœine in dit stadium een sterkere bloedvulling van het hart waarnamen. En deze meerdere vulling geeft juist een stijging der lijn, die de voetpunten der systolen verbindt. Een vasoconstrictorische werking van het gift zou hiervan de oorzaak kunnen zijn.

Dit bewees de Boer door een aardig experiment, waarbij hij evenals Langendorff, tijdelijk een ligatuur van de boezems aanbracht bij een kikkerhart in situ, dus bij intacte circulatie, zoodanig, dat de kamer in groepen van Luciani klopte.

De boezemcontracties persten het bloed nu naar de kamer tijdens haar stilstand, waarbij de curve steeg.

De eerste kamersystole van een groep ontledigt dan de kamer en dadelijk daarna zakt de curve weer tot haar punt van uitgang, dus tot het niveau dat zij bezat voordat de ligatuur werd aangelegd.

Uit de literatuur blijkt, dat Dastre en Langendorff als eersten, bij een niet vergiftigd hart, hebben aangetoond hoe er soms, zonder een voorafgaande extra-kamersystole, toch een verlengde kamerpauze, na het geven van een extraprikkel aan de boezems, kan ontstaan. Dit gelukte hun slechts dan, wanneer zij aan de boezems, in het begin der kamersystole, een prikkel toedienden.

Wanneer wij nog eens fig. 3 bekijken, dan zien we, dat ons dit experiment moeilijk zal vallen. Het interval n.l., waarin een prikkel aan de boezems moet worden geapliceerd gedurende het begin der kamersystole, is uiterst kort. Prikkelen we iets te laat, dan is het refractairstadium der kamer reeds verstreken en zal dus een extrasystole van de kamer worden opgewekt. Geven we den prikkel te vroeg, dan zullen de boezems nog refractair zijn.

Nu heeft de Boer ons een middel aan de hand gedaan om het refractair-stadium van de kamer kunstmatig te vergrooten, zoodat

het einde van het interval, waarin wij wilden prikkelen, op kunstmatige wijze werd verlengd. Het bleek hem, dat door verschillende vergiften een zoodanige verlenging van het refractair-stadium kan worden bereikt, dat het hierboven beschreven experiment wel moet gelukken.

Daartoe injecteerde hij: digitalis, veratrine, chinine, antiarine of bariumchloride.

Ook van der Zijpp, Eerelman en van Gulik hebben dit verschijnsel kunnen opwekken resp. met: convallamarin, adonispraeparaten en strophanthin.

De Boer heeft eveneens aangetoond, dat het refractairstadium ook zonder eenige vergiftiging kan worden verlengd, n.l. na een postcompensatoire systole.

Nog op een geheel andere wijze kon de Boer extrapauzen van de kamer opwekken.

De prikkelelectrode werd in de A-V-groef geplaatst en na vergiftiging met veratrine werd op het einde der diastole een inductieprikkel toegediend. De kamer was dan refractair, doordat het refractairstadium door de vergiftiging was toegenomen. Na den prikkel doorliep een contractiegolf de boezems en stootte op een sinusimpuls. Beide contractiegolven werden dan uitgeblusht.

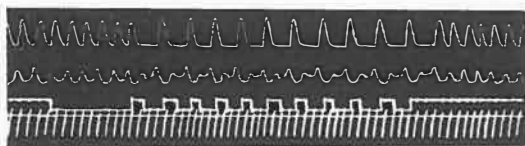


Fig. 5.

Registratie 27 min. na injectie van 0.5 mgr. erythrophlœine. Kunstmatig gehalveerd kamerrhythme. Elf achtereenvolgende malen wordt op het einde der diastole van de kamercontractie een extraprikkel aan de A-V-groef toegediend. Terstond daarna treedt weer het normale rhythme op.

Ditzelfde experiment heb ik na vergiftiging met erythrophlœine uitgevoerd. Zooals fig. 5 aangeeft, kon ik, door elf achtereenvolgende malen, telkens op het einde der diastole van de kamer, aan de A-V-groef een extraprikkel te appliceeren, een kunstmatig gehalveerd kamerrhythme doen ontstaan.

Dit geschiedde 27 min. na een injectie van 0.5 mgr. erythrophloïne in den dijlymphzak.

De extraprikkel werd telkens geapliceerd op een moment, waarop de kamer nog refractair was; daarom ontstaat geen kamerextrasystole.

Door den extraprikkel ontstonden stroomlissen in de boezems en de hierdoor ontstane prikkelgolf plantte zich voort van de A-V-groef naar den sinus venosus.

Onderweg ontmoette deze prikkelgolf den normalen sinusimpuls, waarop beide contractiegolven samenbotsten en op elkanders refractairstadium werden uitgebluscht.

De periodieke sinusimpuls heeft dan de kamer niet bereikt, zoodat een kamercontractie uitvalt.

Nu heb ik in tabel I (reeds genoemd in verband met de verlangzaming van het slagtempo) bij de laatste elf experimenten den duur der refractairperiode vóór en op een bepaalde tijd na de vergiftiging opgeteekend.

Aan de kamer werd vóór de injectie en op aangegeven tijdstippen er na telkens een groot aantal malen, op verschillende punten der prikkelbare periode, een extrasystole opgewekt.

Dan werd de tijdsduur tusschen het begin der systole en het begin der eerstvolgende extrasystole bepaald.

Bij het uitmeten van den duur der refractaire periode in bovengenoemde tabel, was de afstand van den secundairen klos, met een accu van 2 Volt in den primairen stroomkring, vóór en na de vergiftiging bij elk experiment dezelfde. Op latere tijdstippen der vergiftiging kon ik den duur van het refractairstadium steeds zien toenemen, totdat tenslotte de kamer (bij gelijken klosafstand) gedurende de geheele periode onprikkelbaar was geworden. Om dan nog den duur van het refractairstadium te kunnen bepalen, moest ik den secundairen klos meer inschuiven of een accu van grootere capaciteit inschakelen.

De tot nog toe besproken verschijnselen van: langzamer rhythmie, tonusverhooging en verlenging van het refractairstadium, kwamen geregeld in het eerste vergiftigingsstadium voor.

Ik laat nu enkele bijzondere vormen van systolen volgen, die ik soms heb kunnen waarnemen.

Bijzondere vormen van extrasystolen der kamer.

Onder een extrasystole der kamer wordt een, in het rythme van dat oogenblik, vervroegde systole verstaan.

Wij hebben reeds eenige kunstmatig verwekte extrasystolen vermeld. De curven van fig. 6 toonen ons echter, dat extrasystolie ook spontaan kan optreden. 9 Minuten na een injectie van 1 mgr.

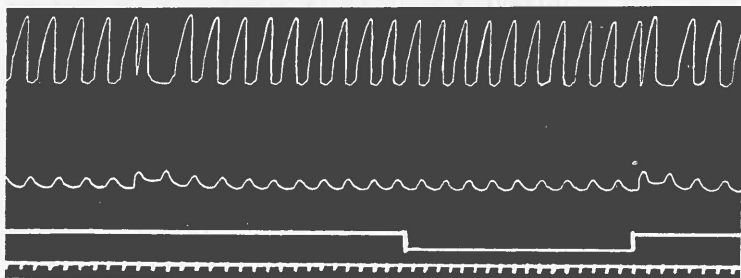


Fig. 6.

Registratie 9 min. na injectie van 1 mgr. erythrophlœine. In deze curve zien we spontaan een extra-kamersystole ontstaan, die eenzelfde uitwerking heeft als de extrasystole door een extraprikkel aan de kamerbasis opgewekt. Na beide extrasystolen ontstaat een compensatoire pauze.

erythrophlœine zien we, na 5 normale hartcontracties, spontaan een extrasystole van de kamer ontstaan. Nu valt de normale eerstvolgende sinusimpuls in het refractairstadium van de kamer-extrasystole en ontstaat er een extrapauze. Er valt dus een periodieke kamersystole uit en de kamer wordt, na de compensatoire pauze, weer door een normalen boezemimpuls tot contractie gebracht. Na 19 systolen werd een inductieprikkel aan de basis ventriculi geapplied, die eveneens een kamer-extrasystole tengevolge had.

Dat de kunstmatige extrasystole grooter is dan de spontane, is te verklaren uit het feit, dat de eerste op een vroeger tijdstip in de diastole aanvangt dan de laatste. Immers, gedurende de diastole neemt de contractiliteit van de kamerspier toe.

De omstandigheid, dat de inductieprikkel belangrijk sterker zal zijn geweest dan de physiologische impuls, speelt in dit geval geen rol, daar wij uit de „alles of niets" wet van Bowditch weten, dat de prikkelsterkte op de contractiliteit van de hartspier geen invloed kan uitoefenen.

Voorts zagen we nog andere bijzondere vormen van extrasystolie in het eerste vergiftigingsstadium ontstaan.

De beide volgende figuren, 7 en 8, laten ons geïnterpoleerde extrasystolen der kamer zien. Hieronder worden die systolen verstaan, welke tusschen twee periodieke kamersystolen in zijn opgewekt.

Wij begrijpen aanstonds, dat deze interpolatie slechts dan gelukt, wanneer het refractairstadium van de kamer nog slechts weinig verlengd is.

De curven van fig. 7 werden 5 min. na een injectie van 0.7 mgr. erythrophlœine geregistreerd. Hierbij stond de prikkelelectrode aan de kamerbasis.

Na den 2en, 6en en 9en uitslag van het prikkelsignaal naar boven zien wij een extrasystole der kamer ontstaan, terwijl daarna één kamercontractie uitvalt.

De normale impuls, van de boezems komend, vindt dan de kamer na deze extrasystole nog refractair.

Bij het toedienen van den 4en en den 8en inductieprikkel zien we echter een geïnterpoleerde systole ontstaan.

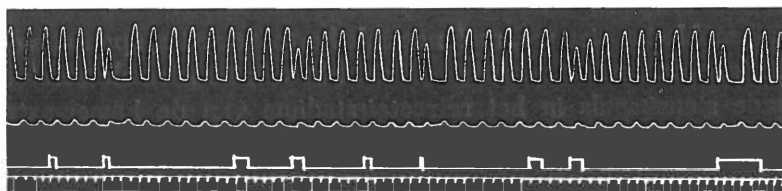


Fig. 7.

Registratie 5 min. na injectie van 0.7 mgr. erythrophlœine. Bij den 2en, 6en en 9en extraprikkel aan het einde der diastole aan de basis ventriculi toegediend, ontstaat een kamer-extrasystole, die door een compensatoire pauze wordt gevolgd. Na den 4en en 8en extraprikkel ontstaat een geïnterpoleerde kamerextrasystole. De 1e, 3e, 5e en 7e prikkel hebben geen effect.

In fig. 8 ontstond 34 minuten na een injectie van 0.25 mgr. erythrophlœine eveneens een geïnterpoleerde kamersystole. Ook hier was de prikkelelectrode aan de kamerbasis geplaatst. Na de eerstvolgende periodieke contractie treedt evenwel een pauze op, doordat een kamercontractie uitvalt.

De extrapauze, die hier tengevolge van de geïnterpoleerde extrasystole ontstaat, wordt veroorzaakt door het feit, dat de tweede periodieke impuls, na de extrasystole, de kamer refractair vindt.

De kamerpauzen, na de geïnterpoleerde extrasystolen, zijn duidelijk verkort. Dientengevolge is de kamersystole, die op deze korte pauze volgt, kleiner en heeft een refractairstadium van korteren duur dan de vorige periodieke systolen.

Daarom kan, althans in het experiment bij fig. 7, het normale rythme bewaard blijven.

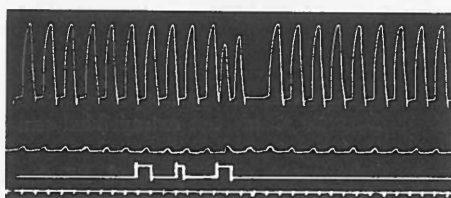


Fig. 8.

Registratie 34 min. na injectie van 0.25 mgr. erythrophloïne. Bij den 3en uitslag van het prikkelsignaal naar boven ontstaat een geïnterpoleerde extrasystole. De eerstvolgende normale kamercontractie is verkleind en de daaropvolgende kamersystole valt uit. De eerste twee prikkels hebben geen effect.

In fig. 8 is de eerste kamersystole, die op de geïnterpoleerde volgt, blijkbaar zooveel verlaat, dat de eerstvolgende periodieke impuls de kamer, ondanks een verkort refractairstadium, toch nog refractair vindt. Dit heeft een uitval van één kamercontractie tot gevolg.

In beide figuren is de eerste systole, na de compensatoire pauze, vergroot, terwijl de geïnterpoleerde - en de eerstvolgende systole kleiner zijn dan de normale kamercontracties.

De Boer heeft nu als eerste den regel opgesteld, dat in het algemeen de grootte van een systole bepaald wordt door drie factoren:

1. de grootte van de voorafgaande pauze,
- en (of) 2. de grootte der voorafgaande systole,
3. het voorafgaande rythme der kamersystolen.

Een eigenaardig beeld vertoonen de extrasystolen in fig. 9. Het verschil in resultaat van de 5 prikkels van gelijke sterkte, 15 min. na een injectie van 0.5 mgr. erythrophloëine, aan de kamerbasis

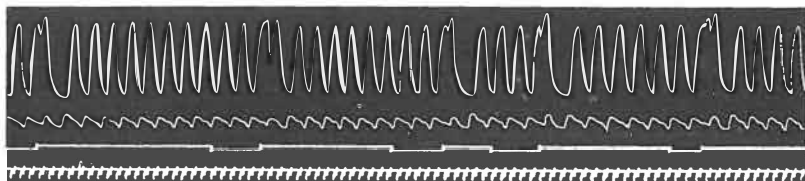


Fig. 9.

Registratie 15 min. na injectie van 0.5 mgr. erythrophloëine. In het begin der diastole van de kamercontractie wordt een extraprikkel aan de basis ventriculi toegediend. De 1e, 3e en 4e extraprikkel veroorzaken een kamer-extrasystole, die door een compensatoire pauze wordt gevolgd. Bij den 2en en 5en extraprikkel ontstaat een gefractioneerde extrasystole van de kamer.

gegeven, wordt verklaard door het feit, dat de 1e, 3e en 4e prikkel later in de diastole der kamer vallen dan de 2e en 5e. De eerstgenoemde serie prikkels veroorzaakt een extrasystole, die door een extrapauze wordt gevolgd.

Bij den 2en en 5en uitslag van het prikkelsignaal naar boven ontstaat een gefractioneerde extrasystole van de kamer, die eveneens door een extrapauze wordt gevolgd.

Bij deze gefractioneerde systolen komt een gedeelte van de kamerspier in den aanvang slechts tot contractie; het overige gedeelte van de kamer is dan nog refractair.

Wanneer het eerste gedeelte van de kamer eenigen tijd in den contractietoestand verkeerd heeft, eindigt het refractaire stadium in het overgebleven gedeelte en kan de contractiegolf zich hierover uitbreiden, waardoor de tweede top ontstaat.

Het valt op, dat al deze kamerextrasystolen hooger zijn dan de normale, periodieke kamercontracties.

Deze vergrooting zou als volgt verklaard kunnen worden: gedurende deze extrasystolen bevat de kamer nog zeer weinig bloed en zal ze minder weerstand ondervinden dan tijdens de systolen van het normale rythme. De extrasystolen zijn meer isotonisch dan

isometrisch en hebben diensgevolge een grootere contractiehoogte.

Wij vinden hier dus een voorbeeld van vergroote kamersystolen zonder vergrooting der voorafgaande pauze. Dit komt omdat de voorafgaande kamersystole verkleind is.

Kamer-alternans en gefractioneerde systolen.

Reeds tijdens de tonusverhooving in het eerste vergiftigingsstadium zagen wij vaak spontaan een alternans van de kamer optreden.

Hiervan gaven de figuren 1 en 2 reeds een voorbeeld.

Bij fig. 10 kon ik, 5 min. na een injectie van 0.5 mgr. erythrophlœine, tijdens de registratie iets eigenaardigs waarnemen. Gedurende de kleine kamersystolen zag ik aan de kamerbasis een rood

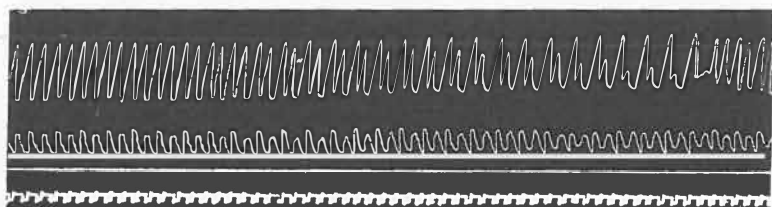


Fig. 10.

5 Min. na injectie van 0.5 mgr. erythrophlœine zien we kameralternans en pseudo-boezemalternans ontstaan. Bij de kleine kameralternanssystolen vertoonde zich een hernia aan de basis ventriculi. Op het einde der figuur ontstaat een gefractioneerde systole; na twee normale kamerperioden treedt er wecr een alternans op.

gedeelte, dat klaarblijkelijk niet aan de contractie van de rest der spier deelnam. Wij hadden dus met een geval van gedeeltelijke asystolie te doen. De roode kleur wordt verklaard doordat in het asystolische gedeelte, tijdens de contractie, bloed wordt geperst.

Dit passieve, zich niet contraheerende, gedeelte wordt nu hernia-achtig uitgestulpt.

Deze herniae zag ik meestal aan de kamerbasis optreden en dan nog slechts in een gedeelte van die basis.

Volgens de Boer nu, is het totale refractairstadium van het

gedilateerde deel der kamerspier verlengd; de duur zou langer dan één sinusperiode bedragen.

Onder het totale refractairstadium wordt dan verstaan de som van:

het periodieke- of systolische-refractairstadium, als gevolg van de contractie zelf en het residu-refractairstadium, als gevolg van het onvolkomen herstel der hartspeir gedurende de, aan de contractie voorafgaande, diastole.

De duur van het residu-refractairstadium zal volgens de Boer in het beginstadium der vergiftiging, dus tijdens het normale rythme, steeds toenemen, daar het herstel van de kamerspier in het begin der diastole steeds onvollediger wordt.

Daarmede neemt dus ook de duur van het totale refractairstadium toe en zoodra deze grooter is geworden dan de duur van één sinusperiode, zal uitval van een kamercontractie het gevolg zijn.

Nu noemt de Boer het quotient:

$$\frac{\text{de duur van het totale refractairstadium}}{\text{de duur van één sinusperiode}}$$

den relatieven duur van het refractairstadium.

Doordat er een kamercontractie uitvalt, zal de spier zich tijdens deze verlengde pauze beter kunnen herstellen.

Hiermede zal het residu-refractairstadium van de postcompensatoire systole weer afnemen.

Tegelijkertijd zal er een betere metabole toestand der kamerspier ontstaan; dientengevolge verbetert de contractiliteit en neemt de snelheid der prikkelgeleiding toe.

De duur van het systolische-refractairstadium is nu afhankelijk van de contractiliteit der kamerspier en zal, bij toename van de laatste, grooter worden.

Nog een begrip, dat de Boer in dit verband heeft ingevoerd, dient vermeld te worden n.l.: de gefractioneerde toestand der kamerspier. Hiermede wordt het verschil in lengte van het refractairstadium van bepaalde gedeelten der kamerspier bedoeld. Tijdens partiële asystolie is de metabole toestand der kamerspier niet in al haar deelen gelijk. Immers een gedeelte der spier komt niet tot contractie, terwijl de rest contraheert.

Er treden dus verschillende intensieve stofwisselingsprocessen tegelijkertijd in de kamerspier op. Dit verklaart tevens de verschillen

in grootte der kleine alternanssystolen, zooals fig. 10 ons laat zien.

De grootte van deze contracties is n.l. afhankelijk van den gefractioneerden toestand waarin de kamer zich bevindt, wanneer een impuls haar bereikt.

Wij zagen het asystolische deel nu steeds grooter worden en in de curven de kleine alternanssystolen geleidelijk kleiner worden, totdat na een gefractioneerde systole, weer nagenoeg normale systolen volgden.

Tijdens deze gefractioneerde systole verplaatste zich de hernia, m.a.w. contraheerden verschillende gedeelten der kamerspier na elkaar.

Bij den alternans met partiële asystolie kwam dus een gedeelte van de kamerspier niet tot contractie, terwijl bij de gefractioneerde systole gedeelten der spier na elkaar contraheerden.

Beide vormen van systolen berusten op een verlenging van het refractairstadium, dus op een slechter worden van den metabolen toestand der kamerspier.

De alterneerende hoogten der boezemsystolen moeten hier veroorzaakt zijn door de mechanische verhoudingen gedurende de registratie. Wij noemen dit dan ook een pseudo-alternans der boezems.

Een ware boezemalternans deed zich in het eerste vergiftigingsstadium nooit voor.

Dit stemt goed overeen met hetgeen de Boer, tijdens een onderzoek met digitalis, omtrent den duur van het refractairstadium der boezems, vond.

Hij zegt hierover het volgende: „la durée du stade réfractaire total des oreillettes avant l'intoxication est beaucoup plus petite que celle du ventricule. Aussi la durée relative du stade réfractaire est-elle beaucoup plus petite pour les oreillettes que pour le ventricule.”

Nog beter laat fig. 11 ons gefractioneerde systolen zien. Hierbij valt op te merken, dat deze gefractioneerde systolen ontstaan gedurende de kleine systolen van een kameralternans.

Het kikkerhart, dat deze curve opleverde, staat vermeld onder experiment XXI in tabel I.

Hierbij ontstond 15 min. na de injectie een alternans met een hernia aan de basis. Deze alternans is 1 min. later in het begin van de figuur aanwezig.

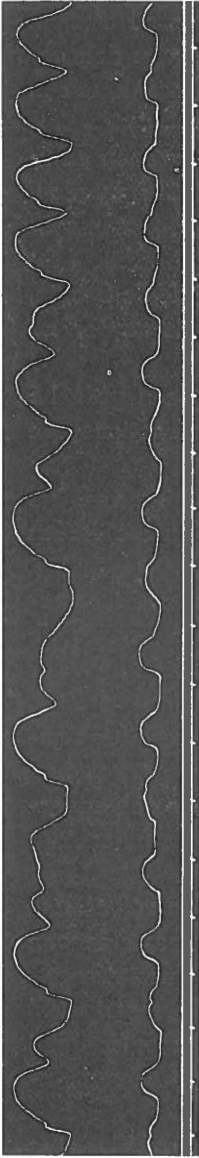


Fig. 11.

Registratie 16 min. na injectie van 1/125 mgr. erythrophloïne per gram kikker (zie exp. XXI tabel I). Gedurende den kameralternans ontstaan spontaan gefractioneerde systolen. Op het einde van de figuur treden, na een gefractioneerde contractie, weer normale systolen op.

De 4e, 6e en 10e kamersystole zijn gefractioneerd; na de 4e en 6e systole valt er een periodieke kamercontractie uit.

Tijdens de registratie van deze gefractioneerde systolen zag ik, dat de kamerspier zich in opeenvolgende gedeelten contraheerde.

Electrocardiogrammen (zie fig. 45 en 46) leeren ons, welke gedeelten van de kamerspier in een dergelijk geval na elkaar tot contractie geraken.

Ook hier zien we weer een nauwe relatie tusschen alternans met partiële asystolie en gefractioneerde systolen, omdat bij beide de kamerspier in een gefractioneerden toestand verkeert.

Na de laatste gefractioneerde kamersystolen met 2 toppen, ontstaat een verlengde kamerpauze. Onder den invloed van deze pauze krijgt de kamerspier de gelegenheid om zich dermate te herstellen, dat haar residu-refractairstadium afneemt, zoodat daarna kamercurven met even hoge kamersystolen ontstaan.

De afname van het residu-refractairstadium overtreft hier dus de toename van het periodiek-refractairstadium, zoodat gedurende de kamersystole, die op de verlengde kamerpauze volgt, de duur van het totale refractairstadium afgenomen is.

De Boer heeft ons geleerd, dat alternans niet altijd behoeft te berusten

op partiële asystolie. Hij vond n.l. nog een vorm van alternans, als gevolg van een alterneerende verlangzaming der prikkelgeleiding en wel bij het ontbloede kikkerhart na een compensatoire pauze.

Electrocardiographisch werd hier gevonden, dat, gedurende de postcompensatoire systole, de snelheid der prikkelgeleiding door de kamer ging toenemen. Gedurende de daaropvolgende systole was de prikkelgeleiding vertraagd en bij de dan volgende systole weer versneld en zoo ging dat alterneerend voort.

Ook na vergiftiging van het kikkerhart met digitalis werd door de Boer dezen vorm van alternans beschreven.

Deze alterneerende geleidbaarheidsveranderingen werden veroorzaakt door een alterneerende verlenging en verkorting van de kamerpauzen.

Wanneer de prikkelgeleiding verlangzaamd is, komen de verschillende gedeelten van de kamerspier meer na elkaar tot contractie en ontstaan er lagere kamercurven met stompe toppen.

Bij een snellere prikkelgeleiding zullen de verschillende gedeelten van de kamermusculatuur meer gelijktijdig contraheeren en ontstaan er dus hoogere curven met smallere toppen.

Door de Boer werd, bij een kikkerhart, na vergiftiging met digitalis, een overgangsvorm gevonden van den alternans, waarbij de prikkelgeleiding alterneerend sterker verlangzaamd was, naar den alternans, waarbij een gedeelte van de kamerspier asystolisch bleef gedurende de kleine alternanssystole.

De Boer zegt, dat het slechter worden van de metabole toestand van de kamer tot uitdrukking komt in een toename van den duur van het refractaire stadium van de kamer, een afname van de contractiliteit van de kamerspier en tevens van de snelheid der prikkelgeleiding door de kamer. Daarna kan kameralternans optreden en wel eerst de vorm met een alterneerend verschillende snelheid der prikkelgeleiding en daarna kan deze vorm overgaan in een kameralternans met partiële asystolie.

Door een extraprikkel kan men het normale slagtempo in een alternans overzetten.

In het eerste vergiftigingsstadium kan de kamerspier op het einde der diastole in een gefractioneerden toestand verkeerden. De kamerspier kan zich echter gedurende de rest van de hartpauze nog voldoende herstellen, zoodat dan na elken periodieken impuls een gecoördineerde contractie van de kamer ontstaat.

Door nu in fig. 12, aan het einde der diastole van de 11e kamercontractie, een extraprikkel aan de kamer te appliceeren, treft deze

prikkel de kamerspier aan in een gefractioneerden toestand en zal slechts een deel van de kamer tot contractie gebracht worden.

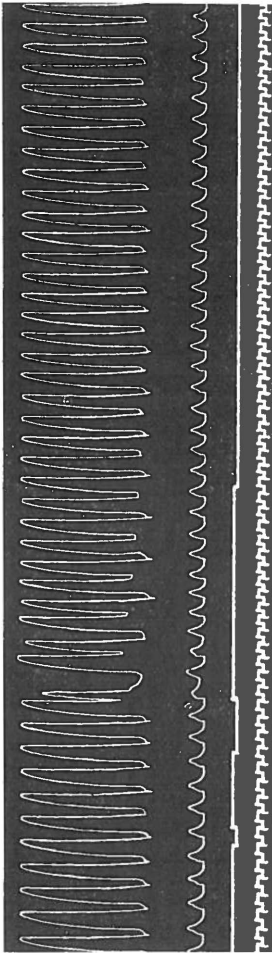


Fig. 12. Registratie 11 min. na injectie van 0.5 mgr. erythrophloëin. De tweede extraprikkel aan de basis ventriculi toegediend, leidt een alternans van de kamer in. De postcompensatoire systole is verbreed en verhoogd. De daaropvolgende systole is verkleind. Bij inspectie trad er geen hernia op.

Gedurende de compensatoire pauze herstelt zich de kamerspier, waardoor de postcompensatoire systole grootter en breeder wordt en langer duurt dan een normale kamercontractie. Daardoor is de pauze, die op de postcompensatoire systole volgt, verkort.

Immers de volgende kamersystole, dus de eerste kleine alternanssystole, begint nu even vóór het midden der diastole van de vóórgaande curve. Op dat oogenblik verkeert de kamerspier nog in een gefractioneerden toestand.

Op deze wijze is een alternans van de kamer ontstaan. Hoelang een dergelijke kameralternans zal blijven bestaan, hangt af van den toestand der kamerspier. Naarmate de intoxicatie voortgeschreden was, vond ik, dat een op deze wijze ontstane alternans van de kamer des te langer kon blijven bestaan.

In fig. 12 zien wij de kleine alternanssystole steeds later in de diastole der vóórafgaande curve ontstaan, totdat tenslotte wederom

het normale rythme te voorschijn komt.

In plaats van herstel tot het normale rythme zagen we meestal een geleidelijken overgang naar het gehalveerde kamerrhythme (zie fig. 25).

Dat de kamerspier tijdens een verlengde pauze, tengevolge van het uitvallen van een periodieke kamersystole, zich terdege kan herstellen, blijkt uit de curven van figuur 13. Deze werden 54 min. na een injectie van 0.5 erythrophloëine geregistreerd.

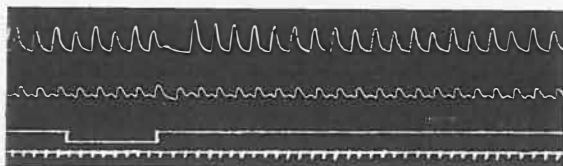


Fig. 13.

54 Min. na injectie van 0.5 mgr. erythrophloëine zien we een kameralternans, welke, door het toedienen van een extraprikkel aan het einde der diastole van de 8e kamercontractie aan de basis ventriculi, tijdelijk wordt opgeheven.

Bij het naar boven gaan van het prikkelsignaal wordt, aan het einde der diastole van de achtste kamercontractie, een extraprikkel aan de kamerbasis gegeven.

Gedurende de hierdoor ontstane extrapauze, kan de kamer zich herstellen en zien we zes normale contracties ontstaan. Bij inspectie kon ik geen hernia vaststellen.

De kleine alternanssystolen op het einde der figuur, waren echter wederom het gevolg van partiële asystolie.

De volgende figuur leert ons, dat ook tijdens de groote alternanssystolen gedeeltelijke asystolie kan voorkomen.

De curven van fig. 14 werden 30 min. na een injectie van 0.6 mgr. gift geregistreerd.

De kamer pulseert in het gehalveerde rythme. Daarna ontstaat spontaan alternans van de kamer in het normale rythme. Nu waren niet alleen de kleine, doch ook de groote alternanssystolen, contracties met partiële asystolie.

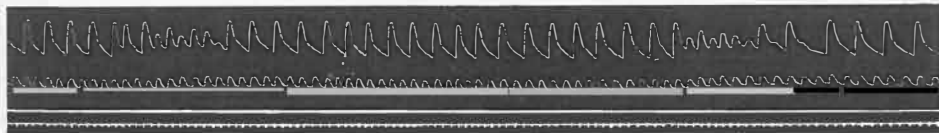


Fig. 14.

Registratie 30 min. na injectie van 0.6 mgr. erythrophloëine. In het normale rythme zijn zoowel de groote als de kleine kameralternanssystolen, contracties met partiële asystolie. Het gehalveerde kamerrhythme gaat plotseling spontaan in het normale rythme over. Daarna ontstaat weer het gehalveerde kamerrhythme. Deze rhythmewisseling treedt nog eenmaal op

De hernia was bij de kleine alternanssystolen echter veel grooter. Ditzelfde kon ik nog éénmaal waarnemen.

Dat wij voorzichtig moeten zijn bij een juiste beoordeeling van ons curvenmateriaal, blijkt uit een voorbeeld van kameralternans, welke in 1918 door de Boer bij een kikkerhart, na vergiftiging met antiarine, werd gevonden.

Gedurende de hooge alternanscurven zag hij een roodgekleurde hernia-achtige uitstulping aan de basis ventriculi; partiële asystolie van de kamer was dus aanwezig.

Bij de lage alternanssystolen contraheerde de geheele kamer. De oorzaak is de volgende: gedurende de hooge alternanssystolen beïnvloedt het gedeelte der basis ventriculi, dat inactief blijft, daarom niet de hoogte van de suspensiecurven, omdat het andere gedeelte van de basis wel contraheert en er dus een breede spierzône over de geheele lengte van de kamer tot contractie komt.

Maar indirect zal de met bloed gevulde hernia-achtige uitstulping den hefboom nog meer doen stijgen, doordat nu de afstand tusschen den apex en de basis ventriculi kleiner wordt.

Niet alleen, zooals in het zoo juist genoemde geval van de Boer, kan de kleine alternanssystole (de z.g. — contractie) de andere alternanssystole (z.g. + contractie) in hoogte overtreffen op grond van een met bloed gevulde hernia-achtige dilatatie aan de basis, maar ook kan de — contractie de + contractie in hoogte evenaren of overtreffen, indien de bloedvulling van de kamer, op het moment waarop de — contractie begint, gering zal zijn.

Een dergelijke alternanscurve, waarbij de — contractie de + contractie in hoogte overtreft, toont ons figuur 15.

10 min. na een injectie van 1 mgr. erythrophlœine werden deze curven geregistreerd.

Tengevolge van een extraprikkel aan de boezems op het einde van de diastole eener kamercontractie toegediend, beginnen de kamersystolen te alterneeren. We zien, dat in deze figuur de hoogte der mechanische curven bij kameralternans wisselend kan zijn.

Op het oogenblik van het ontstaan der extrasystole of van de — contractie van den kameralternans, is de contractiliteit van de kamerspier gebrekkig, omdat de — contractie in het begin van deze figuur zoo vroeg in de diastole aanvangt. Verder blijkt uit de

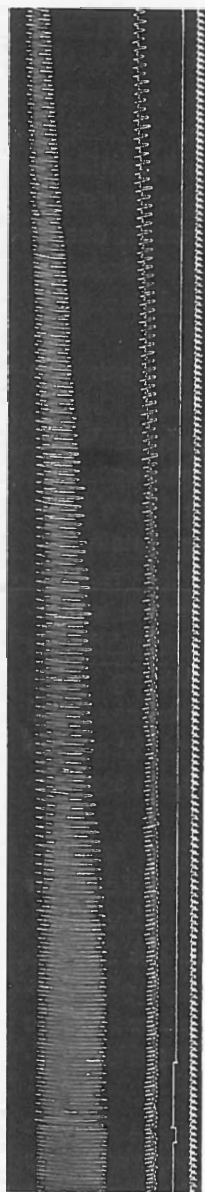


Fig. 15.

Een voorbeeld van gelijktijdig optreden van tonusverhoging en alternans van de kamerspier, 10 min. na injectie van 1 mgr. erythrophloïne. Bij den opwaartschen uitslag van het prikkel signaal wordt aan het einde der diastole een normale kamercontractie, aan de boezems een extraprikkel geapliceerd, die kameralternans doet ontstaan. De figuur toont aan, dat de hoogte der mechanische curven bij alternans wisselend kan zijn. De boezems vertoonen een pseudo-alternans. Tijd in 2 seconden.

alternanscurven op het einde der figuur, dat de contractiehoogte der kleine alternanssystole niet alleen afhangt van de contractiliteit der kamerspier op een bepaald moment van de hartperiode, doch ook afhankelijk gesteld kan worden van de bloedvulling van de kamer.

Doordat de — contracties op een telkens hooger niveau van de diastole aanvangen en de kamer dan steeds minder bloed zal bevatten, zal bij deze — contracties de contraheerende kamerspier minder weerstand ondervinden, zoodat de contracties meer isotonisch van aard zijn.

Periodiek-inaequale hartwerkzaamheid.

In mijn curvenmateriaal vond ik nog een afwijking van de normale hartwerkzaamheid: de periodiek-inaequale hartwerkzaamheid.

Onder deze eigenaardige hartwerkzaamheid wordt het volgende verstaan: perioden van drie tot zeven kamersystolen, die in grootte afnemen en waarbij elke systole door een normalen sinusimpuls is ontstaan.

Deze groepvorming komt evenals de kameralternans voor bij den overgang van het normale- naar het gehalveerde kamerrhythme.

De Boer heeft bij harten van schildpadden, mossels, visschen en kikkers deze vormen van kamerrhythmten waargenomen en wel onder verschillende omstandigheden n.l. na het ontbloeden of na

vergiftiging met digitalis, antiarin, scillareen of convallamarin.

Hetzelfde nam van Gulik bij kikkers waar, na inspuiting van enkele strophanthine-praeparaten.

Evenals Attinger, die bij patiënten soortgelijke polsbeelden kon registreeën, is de Boer van meening, dat de alternans van de kamer een bijzondere vorm van deze periodiek-inaequale hartwerkzaamheid is.

Beide periodevormen hangen ten nauwste met elkander samen.

Beide kunnen elkander afwisselen en onder dezelfde verhoudingen optreden.

Vastgesteld is, dat beide door een gedeeltelijke asystolie kunnen ontstaan.

De beantwoording van de vraag of, evenals bij den alternans, een hyposystolie of een alterneerende verschillende snelheid der prikkelgeleiding deze periodiek-inaequale hartwerkzaamheid zou kunnen veroorzaken, wacht nog op een electrocardiogram, dat ons een zoodanig beeld te zien geeft.

In mijn experimenten met erythroplœine vond ik hetzelfde als de Boer en van Gulik hebben beschreven.

Figuur 16 toont curven, die 23 min. na een injectie van 0.5 mgr. gift werden geregistreerd. Wij zien hier dezelfde groepen van 4 systolen met elkaar afwisselen.

Bij vele van deze groepen zijn de hoogten van de 2e en 3e contractie der kamer aan elkaar gelijk. Nu ontstonden deze perioden uit een alternans, waarbij gedurende de kleine systolen een ge-

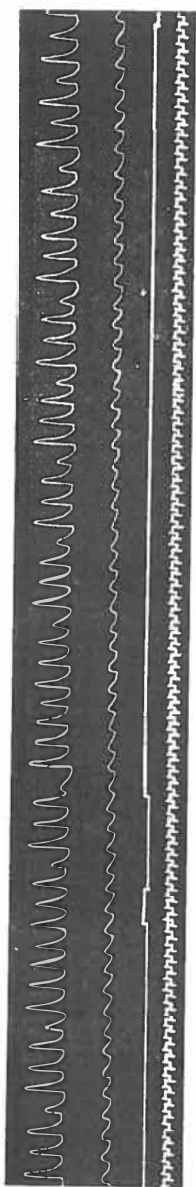


Fig. 16.

Perioden van inaequale hartwerkzaamheid 23 min. na injectie van 0.5 mgr. erythroplœine. We zien telkens groepen van 4 kamercontracties, die in hoogte afnemen. Gedurende de registratie van deze curven was een in grootte wisselende hernia aan de basis ventriculi zichtbaar.

deelte der kamerbasis niet contraheerde.

De duur der kamerperioden neemt in elke groep af, terwijl de duur der boezemperioden niet verandert.

De beide inductieprikkels hebben geen invloed op deze groepvorming. Na 12 groepen zien we weer spontaan kameralternans intreden.

Eenige minuten later ontstond het gehalveerde kamerrhythme.

Het is de Boer gelukt om, bij een met digitalis vergiftigd kikkerhart, een dergelijk gehalveerd kamerrhythme, door middel van een inductieprikkel, weer in groepen met in hoogte afnemende kamersystolen om te zetten.

Een analoge groepvorming kon ik in enkele experimenten waarnemen, zooals blijkt uit de hier volgende figuren.

De curven van fig. 17 werden 15 min. na een injectie van 0.45 mgr. erythrophloïne geregistreerd.

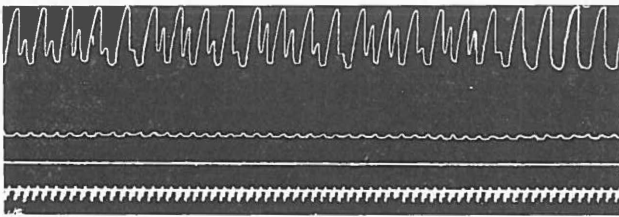


Fig. 17.

Registratie 15 min. na injectie van 0.45 mgr. erythrophloïne. Gedurende de kleine alternanssystolen was een gedeelte der kamerbasis hernia-achtig gedilateerd. Bij het verdwijnen der hernia ging de kamer over naar het gehalveerde rythme. De figuur vertoont groepen van inaequale hartwerkzaamheid der kleine alternanssystolen. Na de eerste beide alterneerende slagen zien we één groep van 3, twee groepen van 4 en tenslotte twee groepen van 3 kleine alternanssystolen.

In het begin van de figuur is kameralternans aanwezig, die aan het einde der figuur spontaan in het gehalveerde rythme van de kamer overgaat.

Zooals we zien, vormen de kleine kameralternanssystolen groepen van 3 of 4 contracties, die telkens in hoogte afnemen.

Zagen wij deze laatste groepvorming spontaan ontstaan, de curven van fig. 18 toonen aan, dat het mij tevens gelukte deze groepen kunstmatig te voorschijn te roepen.

Deze curven werden 13 min. na een injectie van 0.3 mgr. erythro-phlœine geregistreerd.

In het midden van de figuur wordt, na applicatie van een inductieprikkel aan de kamerbasis het gehalveerde kamerrhythme in het tweemaal zoo frequente normale rhythmie omgezet.

Tijdens het laatste slagtempo treden twee groepen van kleine alternanssystolen met inaequale hartwerkzaamheid op.

Bij de 1e groep van vijf alterneerende contracties zien we de hefhoogte der kleine systolen heel geleidelijk kleiner worden, terwijl in de 2e groep de tweede kleine alternanssystole grooter is dan de eerste.

Dit wordt verklaard, doordat gedurende de grootere — alternanssystole een andere hernia optrad, welke kleiner was dan de hernia gedurende de kleinere — alternanssystole.

Deze laatste curven bevestigen nogmaals de nauwe samenhang tusschen de periodenvorming en kameralternans.

Dat deze periodiek-inaequale hartwerkzaamheid in het experiment ook op een slechte prognose zou wijzen, zooals Attinger en anderen in de kliniek hebben waargenomen, kan ik niet bevestigen. De kikkerharten hielden niet sneller met pulseeren op dan in de andere experimenten.

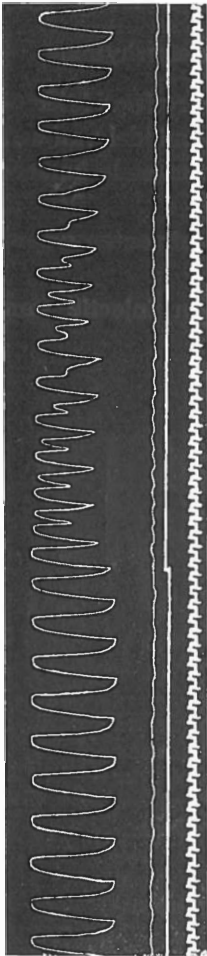


Fig. 18.

Registratie 13 min. na injectie van 0.3 mgr. erythro-phlœine. Na de 10e kamercontractie wordt door applicatie van een extraprikkel aan de kamerbasis het gehalveerde kamerrhythme overgezet in het normale rhythmie met alternans en periodiek inaequale hartwerkzaamheid der kleine alternanssystolen. Spoedig gaat de alternans weer over naar het gehalveerde rhythmie.

„Gehäufte” extrasystolie en fibrilleeren der kamer.

Sedert de onderzoeken van de Boer is een zeker verband tusschen „gehäufte” extrasystolie of fladderen en fibrilleeren tot uiting gekomen.

Naast de directe overgang van fibrilleeren naar „gehäufte” extrasystolie, nam de Boer in zijn experimenten herhaaldelijk een indirecte overgang waar.

Na afloop van het kamerfibrilleeren zag hij, onder den invloed van een in retrograde richting voortgeleide impuls, „gehäufte” extrasystolie van de boezems ontstaan, waarop weer kamersystolen volgden.

Ook gedurende het kamerfibrilleeren kan, door terugvloeien van de prikkelgolf naar de boezems, een „gehäufte” boezemextrasystolie ontstaan.

Beide abnormale hartwerkzaamheden kon ik bij mijn experimenten te voorschijn roepen.

De curven van fig. 19 en fig. 20 werden bij een niet vergiftigd hart geregistreerd. We zien in de eerste figuur, dat de 1e en 5e extraprikkel, die aan de boezems werden geapliceerd, een normale gecoördineerde extrasystole van de kamer opleveren en dat de andere, hier tusschen in toegediende prikkels, leiden tot „gehäufte” extrasystolie van de boezems en van de kamer. Alle inductieprikkels waren van dezelfde sterkte.

De 2e figuur leert ons, dat ook spontaan „gehäufte” extrasystolie van de kamer kan voorkomen. De curven van fig. 20 werden eenige minuten later bij hetzelfde kikkerhart geregistreerd. Hierbij zien we drie keer, telkens korter durende „gehäufte” extrasystolie van de kamer optreden.

In fig. 19 ontstond de „gehäufte” kamerextrasystolie telkens, nadat een extrasystole der boezems was opgewekt.

Gedurende deze „gehäufte” kamerextrasystolie vond een kortdurende „gehäufte” extrasystolie der boezems plaats.

De verklaring van deze curven is moeilijk. Hebben wij hier te maken met „gehäufte” kamersystolen die, onder den invloed van den physiologischen impuls, na een extrasystole der boezems opgewekt worden, of wel met „gehäufte” extrasystolen der boezems, waarop kamersystolen volgen. Voor beide hartafdeelingen zien we tegelijkertijd de postextrasystolische pauze intreden.

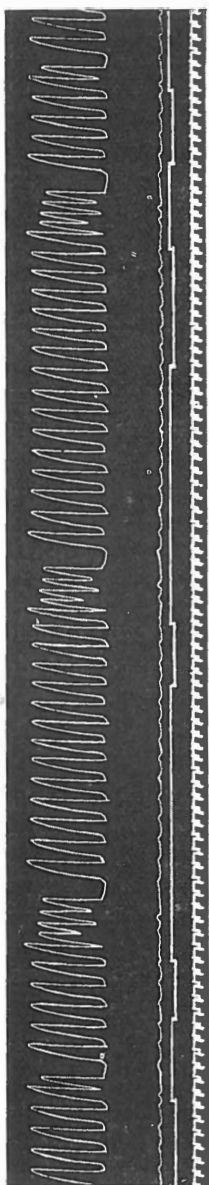


Fig. 19.

Curven van een niet vergiftigd, slecht doorbloed hart. De prikkelelectrode staat aan de boezems, het signaal schrijft iets te ver naar links. Bij den 2en, 3en en 4en uitslag van het signaal naar boven, ontstaan „gehäufte” extrasystolen van de boezems en van de kamer. Na de pauze, die op de „gehäufte” extrasystolen volgt, pulseeren de boezems en de kamer weer in het normale rythme.

Bij nadere beschouwing der curven zien we, dat het aantal kamersystolen grooter is dan dat der boezems. Waarschijnlijk hebben we hier dan ook een vorm van „gehäufte” kamer-extrasystolie voor ons, die onder den invloed van een physiologischen impuls ontstaan is. Een dergelijke impuls heeft de kamer na afloop van de eerste boezemextrasystole bereikt.

Gedurende deze „gehäufte” extrasystolie van de kamer zouden verder onder den invloed van retrograde impulsen, die de boezems vanuit de kamer bereiken, boezemsystolen worden opgewekt.

In fig. 20 komt, van links gerekend, de 12e kamersystole iets te laat. De 13e normale sinusimpuls bereikt nu de kamer direct na afloop van het refractairstadium en doet 12 „gehäufte” extrasystolen ontstaan.

Na een extrapauze ontstaan 3 hartcontracties in het normale rythme; daarna komt de 4e kamersystole iets te laat waarop de 5e sinusimpuls weer dadelijk na afloop van het refractairstadium 4 „gehäufte” extrasystolen van de kamer veroorzaakt.

Dit verschijnsel wordt 9 kamersystolen later herhaald en nu ontstaan slechts 2 „gehäufte” extrasystolen.

In de eerste periode ontstonden 12 „gehäufte” kamersystolen in den tijd van 8 boezemcontracties.

Hoe moeten wij dit eigenaardig rythme verklaren?

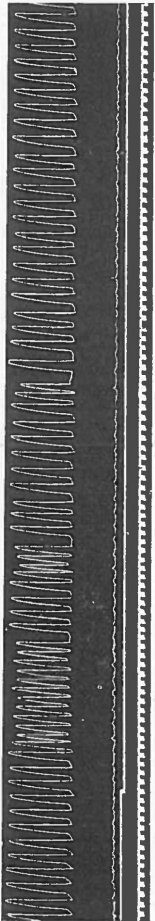


Fig. 20.
Curven van een niet vergiftigd hart. Spontane „gehäufte” extrasystolie van de kamer bij normaal boezemrhythme.

Het kikkerhart in ons experiment werd weinig doorbloed en verkeerde dus in een ongunstigen metabolen toestand.

Wanneer nu een hartafdeeling in een bepaalde periode van dezen slechter wordenden metabolen toestand verkeert, (zoo leert de Boer), kan, tengevolge van een impuls, welke deze afdeeling direct na afloop van het refractairstadium bereikt, fibrilleeren of „gehäufte” extrasystolie ontstaan. Zoodra de metabole toestand van de hartspeer, direct na afloop van het refractairstadium, slechter wordt, zal de prikkel langzaam voortgeleid worden.

Tevens is de contractiliteit onmiddellijk na afloop van het refractairstadium gering, zoodat de duur van elke systole kort is. In overeenstemming daarmee is de duur van het refractairstadium eveneens kort.

De curven in fig. 20 zijn belangrijk, omdat we hier „gehäufte” extrasystolen van de kamer zien ontstaan, na een normalen periodieken sinusimpuls.

In een later stadium kon ik, door middel van een extraprikkel, dit bijzondere kamer-rhythme niet meer opwekken, onverschillig op welk moment der diastole van boezems of kamer, deze prikkel werd aangewend.

Na de „gehäufte” extrasystolie ontstaat een pauze en is de systole, die op deze postextrasystolische pauze volgt, vergroot.

De curven van fig. 21 werden 11 min. na een injectie van 0.7 mgr. erythrophloëine geregistreerd.

In de diastole der 3e kamercontractie werd aan de basis ventriculi een prikkel toegediend, waardoor een extrasystole der kamer ont-

stond. Na de compensatoire pauze treedt kortdurend kameralternans op, welke weer in het normale rythme overgaat.

In de diastole der 31e kamersystole werd een prikkel van dezelfde

sterkte als tevoren en op dezelfde plaats geapliceerd, welke kortdurend kamerfibrilleeren deed ontstaan.

De kamersystole na de postundulatoire pauze is duidelijk vergroot, zoodat de daaropvolgende sinusimpuls, onmiddellijk na afloop van het refractairstadium, de kamer bereikt.

Dan is de metabole toestand van de spier nog slecht en contraheert de kamer in gedeelten na elkander. Er ontstaat dus een gefractioneerde systole. Daarna zien we, via een wederom kortdurende kameralternans, het normale rythme terugkeeren.

Het was de Boer, die in 1920 voor het eerst op den samenhang van gefractioneerde systolen en fibrilleeren heeft gewezen.

Mijn curven zijn daarmee geheel in overeenstemming.

Beide vormen van onregelmatig rythme ontstaan evenals de „gehäufte” extrasystolie, bij een gestoorde prikkelgelei-

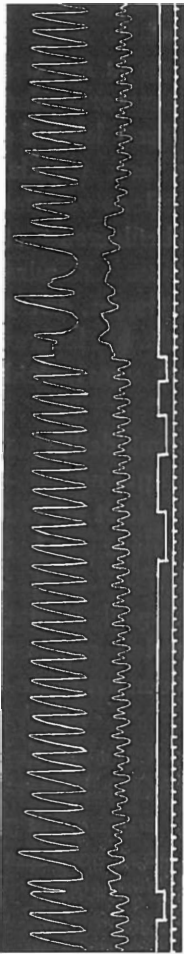


Fig. 21.

Registratie 11 min. na injectie van 0.7 mgr. erythrophleïne. In de diastole der 3e kamercontractie wordt aan de kamerbasis een prikkel toegediend, waardoor een extrasystole wordt opgewekt. Na de compensatoire pauze treedt een kortdurende kameralternans op. Na de 31e kamercontractie wordt eenzelfde prikkel geapliceerd, welke kortdurend kamerfibrilleeren doet ontstaan. Na de korte postundulatoire pauze zet de kamer haar normale slagtempo pas voort na uitval der 33e en 36e kamersystole, waarbij de 35e gefractioneerd is.

ding en verkort refractairstadium.

Volgens de Boer doorloopt de impuls, gedurende het fibrilleeren, de hartafdeeling in etappen, „stootsgewijs”, zooals hij het uitdrukt.

Bij „gehäufte” extrasystolie doorloopt de impuls de boe-

zems of de kamer in een verlangzaamd tempo, doch continu.

De prikkelgolf gaat zoolang rond, totdat zij op een refractair gebied afstuit.

TWEEDE VERGIFTIGINGSSTADIUM VAN DE KAMER.

In het eerste stadium der vergiftiging werd elke boezemsystole door een kamercontractie gevolgd en volgde op elken sinusimpuls een normale boezemcontractie.

Het tweede stadium wordt gekenmerkt door rhythmewisselingen: halveering van het kamer- (of) en het boezemrhythme, bigeminie, trigeminie enz.

Het gehalveerde rythme van de kamer.

Na subcutane injectie van erythrophlœine zag ik op verschillende wijzen het gehalveerde kamerrhythme ontstaan:

a.) plotseling, b.) via alternans, c.) via bigeminie, d.) na een extraprikkel.

Plotselinge overgang van het normale rythme naar het gehalveerde rythme.

Neemt de verlenging van het refractairstadium steeds meer toe, dan zal, zooals de Boer heeft bewezen, de relatieve duur van het refractairstadium grooter worden dan 1 en daarmee telkens een tweede kamercontractie uitvallen; derhalve zal een gehalveerd rythme van de kamer ontstaan.

Wij hebben onder de rubriek „kameralternans” reeds deze relatieve duur van het refractairstadium besproken en verstaan hieronder:

de duur van het totale refractairstadium
het quotient de duur van één sinusperiode.

Elke tweede periodieke impuls vindt de kamer dus refractair. Zoo kunnen wij de curven in fig. 22 als volgt verklaren:

8 min. na een injectie van 0.5 mgr. erythrophlœine ontstaat een dusdanige verlenging van het totale refractairstadium, dat de 7e kamercontractie uitvalt.

Nu zal de vraag of het gehalveerde kamerrhythme blijft bestaan, dan wel het normale rhythm e intreedt, afhangen van het bovengenoemde quotient en bij constanten noemer bepaald worden door den duur van het totale refractairstadium.

Hierdoor zien wij in fig. 22 eerst één kamersystole in het gehalveerde rhythm e ontstaan; daarna worden zeven normale

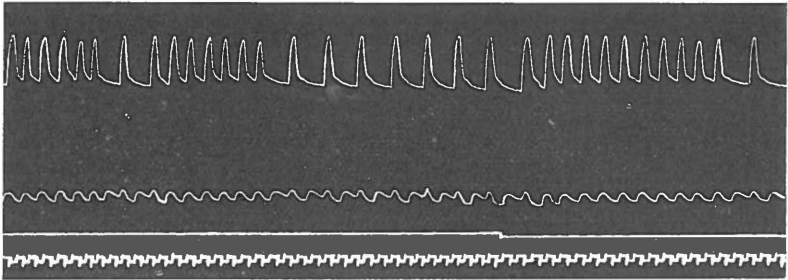


Fig. 22.

Spontane overgangen van het normale kamerrhythme naar het gehalveerde en omgekeerd, 8 min. na injectie van 0.5 mgr. erythrophlœine.

kamerperioden gevormd, waarop zeven slagen in het gehalveerde rhythm e volgen, totdat de kamer weer plotseling tot het normale rhythm e overgaat.

In het laatste geval is de relatieve duur van het refractairstadium, m.a.w. het quotient, kleiner dan 1 geworden en hervat de kamer haar oorspronkelijk normale rhythm e.

Dan heeft de ventrikelspier zich, gedurende de langere pauzen in het gehalveerde rhythm e, kunnen herstellen.

Dat de metabole toestand van de kamerspier bij het voortschrijden der vergiftiging slechter wordt, toont deze figuur eveneens, want na elf normale kamerperioden ontstaat weer een contractie in het gehalveerde rhythm e.

Tenslotte wordt de metabole toestand zoo slecht, dat meerdere achtereenvolgende sinusimpulsen de kamer refractair vinden, zoodat de hartpauzen steeds grooter worden.

De curven van fig. 23 werden 37 min. na een injectie van 0.5 mgr. erythrophlœine geregistreerd.

De kamer contraheerde reeds eenigen tijd in het gehalveerde rhythm e. In het begin der figuur zien we, dat na de 4e kamersystole, drie boezemcontracties niet door een kamercontractie

worden beantwoord. Dit z.g.n. 4-1-rhythme treedt daarna nog eens op en gaat via het 3-1-rhythme weer in het gehalveerde over.

Op het einde der figuur zien we nogmaals, dat de kamer gedurende twee of drie boezemcontracties refractair blijft. Verder valt ons op, dat de kamerspier zich gedurende de verlengde pauzen heeft hersteld; de contracties zijn dan vergroot.

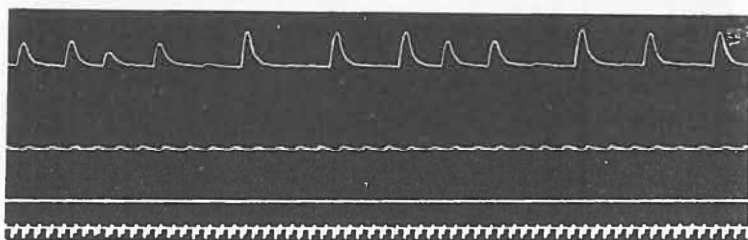


Fig. 23.

4 — 1 rythme, 37 min. na injectie van 0.5 mgr. erythrophlœine. Verschillende sinusimpulsen worden niet door een kamercontractie beantwoord. Na de verlengde pauzen zien we een herstel van de contractiliteit der kamerspier.

Meestal zag ik, dat met het grooter worden van de kamerpauzen, de boezems overgingen naar het gehalveerde rythme.

Fig. 24 geeft hiervan een voorbeeld.

Deze curven werden 16 min. na een injectie van 0.3 mgr. erythrophlœine geregistreerd.

De extraprikkel, in het begin der figuur toegediend, heeft geen effect.

Na zes normale hartperioden valt één kamersystole uit en reeds verwachten we het gehalveerde kamerrhythme, als daar plotseling de boezems in het gehalveerde rythme gaan pulseeren. In dit rythme zien we vier contracties, waarna spontaan het normale rythme van de boezems, zoowel als van de kamer, terugkeert.

Gedurende de langere pauzen herstellen de hartafdeelingen zich namelijk en wordt dus hun residu-refractairstadium kleiner.

Daarentegen neemt nu, tengevolge van de lange pauzen, de duur van een kamercontractie toe; dus wordt het periodiek-refractairstadium langer.

Is de verlenging van het periodiek-refractairstadium grooter dan de verkorting van het residu-refractairstadium, dan neemt de duur

van het totale refractairstadium toe en blijft grooter dan 1; het gehalveerde rythme blijft in dit geval bestaan.

In het omgekeerde geval wordt de duur van het totale refractairstadium korter, totdat — in onze figuur na vier systolen — de relatieve duur van het refractairstadium kleiner dan 1 is geworden.

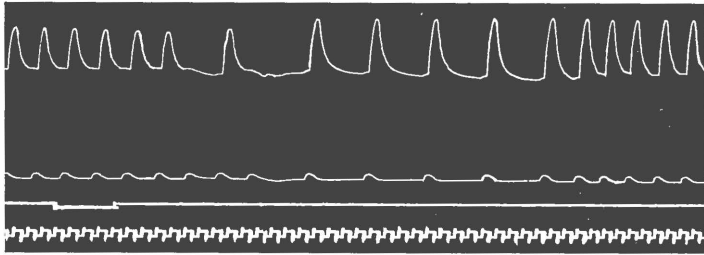


Fig. 24.

Registratie 16 min. na injectie van 0.3 mgr. erythrophloeine. De extraprikkel aan de kamerbasis heeft geen effect, doch na 2 contracties gaat het normale kamerrhythme spontaan over naar het gehalveerde kamerrhythme. Na 2 systolen gaan ook de boezems spontaan in een gehalveerd tempo pulseeren. Het A-V-interval wordt kleiner. Op het einde der figuur treedt plotseling weer het normale rythme op.

Dan zal het hart spontaan weer in het normale, tweemaal zoo frequente rythme gaan pulseeren.

Geleidelijke overgang van het normale naar het gehalveerde rythme met als tussenstadium kameralternans.

Hoewel, na injectie van erythrophloeine, een plotselinge overgang van het normale rythme naar het gehalveerde mogelijk is, komt de geleidelijke overgang via kameralternans toch het meeste voor.

Immers wij zagen bij een alternans, op den bodem van een partiële asystolie, een gedeelte der kamerspier reeds in het gehalveerde rythme pulseeren.

Bij voortschrijdende vergiftiging zal dat periodiek inactieve gedeelte steeds grooter worden en tenslotte de geheele kamerspier omvatten. Het verschil in hoogte der groote en kleine alternanssystolen neemt dan toe.

Dit verschil behoeft niet geleidelijk groter te worden; het kan zich ook periodiek voordoen. Reeds in fig. 17 zagen wij hiervan een voorbeeld.

De curven van fig. 25 werden 19 min. na een injectie van 1 mgr. erythrophlœine geregistreerd. We zien het normale rythme na vijf alternansgroepen naar het gehalveerde kamerrhythme overgaan.

Na de laatste kleine alternanssystole valt er een kamercontractie uit, en na deze verlengde pauze wordt het gehalveerde kamer-

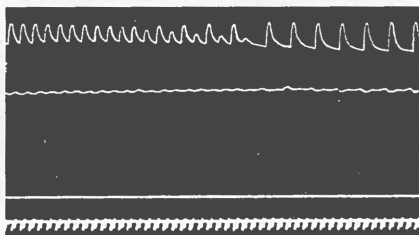


Fig. 25.

Overgang van het normale rythme via alternans naar het gehalveerde kamerrhythme, 19 min. na injectie van 1 mgr. erythrophlœine.

rhythme door een vergroote postcompensatoire systole ingeleid. Dit herstel van de kamerspier, na het uitvallen van een kamercontractie, is typisch voor het tweede vergiftigingsstadium.

Voor het herstel pleiten:

1. het grooter worden der systolen na een lange pauze,
2. het kleiner worden van het A-V-interval na een lange pauze,
3. wanneer er kameralternans bestaat vóór de lange pauze, worden de systolen erna weer van gelijke grootte. (zie fig. 13).

Geleidelijke overgang van het normale naar het gehalveerde rythme met als tusschenstadium groepvorming door systolen-uitval.

Uitval van systolen kunnen wij verwachten, wanneer, tengevolge van een verlenging van het residu-refractairstadium, gedurende het normale kamerrhythme, de relatieve duur van het refractairstadium groter is geworden dan 1.

Dit hebben wij reeds uit het voorafgaande gezien, evenals het feit, dat na uitval van één systole het residu-refractairstadium

zóoveel korter kan worden, dat het totale refractairstadium kleiner wordt dan één sinusperiode.

Op deze wijze kunnen groepen van systolen ontstaan, doordat telkens één of meerdere periodieke contracties uitvallen.

Tenslotte zal er, na elke contractie, een volgende periodieke systole uitvallen en een gehalveerd rythme ontstaan.

De curven van fig. 26 werden 74 min. na een injectie van 0.5 mgr. erythrophlœine geregistreerd.

Hierbij zien we, na de eerste contractie, drie groepen van 3

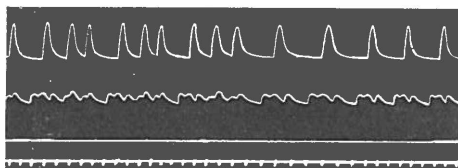


Fig. 26.

Spontane overgang van trigeminie naar het gehalveerde kamerrhythme, 74 min. na injectie van 0.5 mgr. erythrophlœine.

systolen ontstaan, waarna het gehalveerde kamerrhythme optreedt. Uit de curven blijkt, dat gedurende elke groep de systolen in hoogte afnemen. De contractiliteit van de kamerspier vermindert dus en herstelt zich tijdens een verlengde pauze.

Een ander type van groeppvorming toonen de curven van fig. 27.

Hier is de oorzaak niet in den toestand der kamerspier te zoeken, doch in dien der boezems.

De curven van deze figuur werden 10 min. na een injectie van 0.5 mgr. erythrophlœine geregistreerd.

Terwijl de boezems bij den eersten vorm van groeppvorming in het normale rythme blijven pulseeren, zien we nu, dat telkens boezemsystolen uitvallen.

Daar op dit moment geen impuls van de boezems de kamer kan bereiken, zal groeppvorming der kamercontracties optreden.

Na 7 systolen van het normale rythme zien we één boezemcontractie in het gehalveerde rythme ontstaan.

Daarna volgt er één bigeminie van de boezems, waarna weer een reeks normale boezemcontracties optreden. Onder bigeminie verstaan wij elke groeppvorming, die uit twee periodieke

kamersystolen bestaat, doordat telkens de derde kamercontractie uitvalt.

Het herstel in de verlengde boezem-pauzen heeft het relatief refractairstadium kleiner doen worden dan 1. Hierdoor treedt het normale boezemrhythme weer op.

Dat men ook kunstmatig bigeminie bij een daartoe gepraedis-

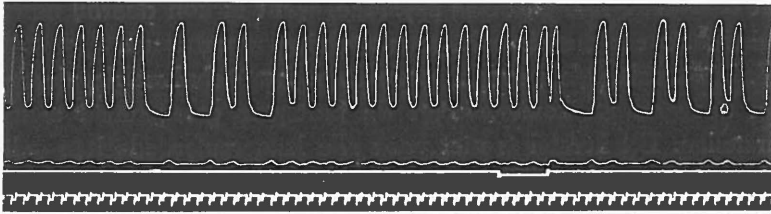


Fig. 27.

Spontane en kunstmatige overgang van het normale rhythme naar bigeminie van de boezems en van de kamer. 10 min. na injectie van 0.5 mgr. erythrophlœine. De prikkelelectrode staat aan de basis ventriculi.

poneerd hart kan opwekken, leert ons deze zelfde figuur.

Wij zullen dit bij de kunstmatige rythme-overzettingen bespreken.

Gedurende de vergiftiging met erythrophlœine zagen wij, wanneer er een groepvorming ontstond, meestal dien vorm ontstaan, waarbij alle systolen normale kamercontracties waren.

De curven van fig. 28 werden 20 min. na een injectie van

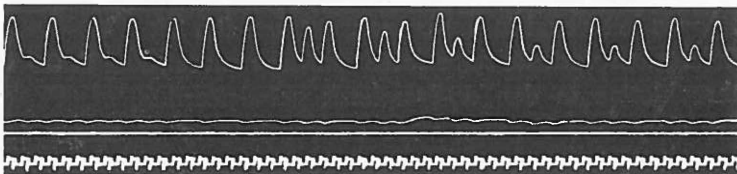


Fig. 28.

Overgang van kameralternans in het gehalveerde boezem- en kamer-rhythme, 20 min. na injectie van 0.3 mgr. erythrophlœine. Na 3 perioden in het nieuwe rhythme treden er groepen van 3 boezem- en kamercontracties op, waarvan de middelste kamersystole de kleinste is.

0.3 mgr. erythrophlœine geregistreerd. In het begin van de figuur gaat de kameralternans in het gehalveerde rhythme over, dank zij

het spontaan uitvallen van elke tweede boezemsystole.

Nadat de boezems zich, gedurende de pauzen in het gehalveerde rythme, eenigszins hebben kunnen herstellen, zien we groepvorming ontstaan. Na elke derde boezemcontractie valt er één uit. Wij noemen dit trigeminie.

De kamer-curven vormen nu een eigenaardig beeld.

Bij deze trigeminie van de kamer is de middelste systole telkens een contractie met partiële asystolie, want ik kon daarbij aan de kamerbasis een hernia-achtige uitstulping waarnemen.

In de verlengde pauzen, gedurende het gehalveerde rythme van boezems en kamer, krijgt de hartspier gelegenheid zich te herstellen. Dit herstel is niet voor alle kamerspiergedeelten gelijk.

Het gedeelte van de basis ventriculi, dat reeds gedurende de kleine alternanssystolen inactief was, heeft zich nog niet volkomen kunnen herstellen. Deze partiële kleine kamersystolen gedurende de trigeminie, nemen verder vrij snel weer in hoogte af, wat eveneens op een onvolkomen herstel van de kamerspier wijst.

Dit verwondert ons niet, daar nu niet elke 2e doch elke 4e contractie uitvalt.

A-V-rythme.

Gedurende het tweede vergiftigingsstadium zag ik éénmaal het A-V-rythme spontaan optreden.

Als de hartpauze groter wordt, tengevolge van een steeds langzamer slagtempo, kan het A-V-rythme ontstaan.

Dit was het geval in het experiment van fig. 29.

49 Minuten voor de registratie van deze curven had ik 0.5 mgr. erythrophlœine in den dij-lymphzak geïnjecteerd.

Het slagtempo bedroeg vóór de vergiftiging 38 slagen in de minuut; deze frequentie is normaal. 36 Minuten na de vergiftiging had ik, door applicatie van een extraprikkel in de A-V-groef, een extrapauze van de boezems en de kamer opgewekt, waarna een gehalveerd rythme van deze hartafdeelingen ontstond.

Het slagtempo daalt gedurende dit rythme nog verder, zoodat in het begin van fig. 29 de pauzen zóó lang zijn geworden, dat de A-V-centra nu de leiding van den „pacemaker” gaan overnemen.

De impulsen, door deze centra uitgezonden, zijn van geringer

frequentie dan die, welke de sinus venosus uitzendt. Dientengevolge worden de pauzen van de boezems nog langer. Dit leidt echter weer tot herstel van den sinusknoop, zoodat de boezemcontracties weer door een kamersystole worden gevolgd.

Deze overgang vindt niet plotseling maar geleidelijk plaats.

We kunnen dus op een oogenblik een gelijktijdige kamer- en boezemcontractie verwachten.

Dit is duidelijk in onze figuur te zien.

De in de figuur 3e, 4e, 6e, 8e, 9e, 10e en 15e contractie van boezems en kamer kwamen gelijktijdig.

Dit kon ik tijdens de registratie door inspectie vaststellen.

Op het einde der figuur zien we bigeminie van de boezems en van de kamer, onder den invloed van sinusimpulsen, ontstaan.

De boezems vertoonen hiermede een neiging tot herstel.

Kunstmatige rythme-overzettingen.

Op verschillende wijzen hebben we reeds met kunstmatige rythme-overzettingen kennis gemaakt. Ik verwijs hiervoor naar figuur 18, waarbij het gehalveerde kamerrhythme in het normale werd omgezet; naar fig. 5, waarin een kunstmatig gehalveerd kamerrhythme werd opgewekt; naar fig. 27, waar bigeminie ontstond en fig. 21, waarbij het na een

extraprikkel tot kamerfibrilleeren is gekomen.

De relatieve duur van het refractairstadium, dus het

quotient: $\frac{\text{de duur van het totale-refractairstadium}}{\text{de duur van één sinusperiode.}}$

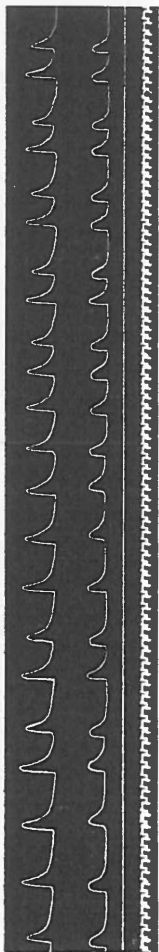


Fig. 29.
Registratie 49 min. na injectie van 0.5 mgr. erythrophlorine. De 3e, 4e, 6e, 8e, 9e, 10e en 15e uitslagen zijn systolen in het A-V-rhythme. Na 3 contracties ontstaat bigeminie van de boezems en de kamer, welke na 2 perioden verdwijnt om op het einde der figuur weer op te treden.

bepaalt op een gegeven oogenblik het rythme van een hartafdeeling bij een kikker.

Wanneer we de waarde van het bovengenoemde quotient op één of andere wijze grooter maken dan 1, zal het hart in het gehalveerde rythme gaan pulseeren.

Dit kunnen we bereiken door den teller te vergrooten of den noemer te verkleinen.

De Boer kon, bij ontbloede kikkerharten door verwarming van den sinus venosus, den duur der sinusperioden verkorten.

Zoo kan men het therapeutische stadium in een toxisch stadium overvoeren.

Onder het therapeutische stadium versta ik dan het stadium, waarin het gift zijn gunstige werking ontvouwt.

Hier volgt tevens uit, dat het begrip toxiciteit relatief is, althans voor digitalis en analoog werkende stoffen.

Een kunstmatige overzetting van het normale rythme naar het gehalveerde kan men ook tot stand brengen, door een vergroote postcompensatoire systole op te wekken.

Om deze laatste te verkrijgen moet er door prikkeling van de kamerbasis, A-V-groef of boezem, een extrapauze van de kamer worden opgewekt, want na zulk een extrapauze zal de postcompensatoire systole vergroot zijn.

Deze vergrooting is maximaal, wanneer de extrapauze niet door en extrasystole wordt voorafgegaan.

Zoo zien we in fig. 30 de suspensiecurven van een kikkerhart, 36 min. na een subcutane injectie van 0.5 mgr. erythrophlœine.

De prikkelelectrode stond aan de A-V-groef.

In het begin van de figuur is het normale rythme aanwezig.

Op het einde van de diastole van de 14e boezemcontractie wordt aan de A-V-groef een extraprikkel geapliceerd, waardoor het normale rythme in het gehalveerde boezem- en kamerrhythme wordt omgezet.

Dat een boezemsystole uitvalt, wordt veroorzaakt, doordat de stroomlissen den sinus venosus bereiken op een moment, dat de boezems nog refractair zijn.

Hierdoor wordt een normale sinusimpuls uitgedoofd.

Dat de kamer op den extraprikkel evenmin met een contractie antwoordt, wordt veroorzaakt door het feit, dat de kamer op dat moment nog refractair is.

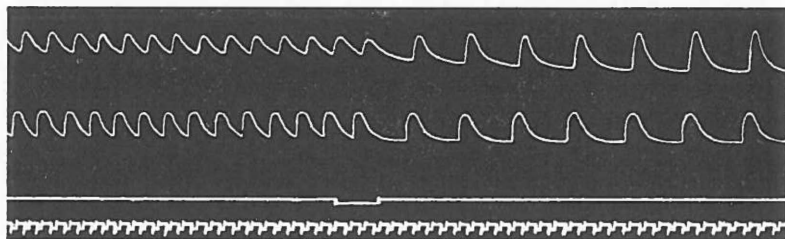


Fig. 30.

Het normale rythme wordt, door een extraprikkel aan de A-V-groef, toegediend, omgezet naar het gehalveerde rythme van de boezems en van de kamer, 36 min. na injectie van 0.5 mgr. erythrophlœine.

We zien dus, als het refractairstadium van den ventrikel verlengd is, een kamersystole uitvallen, wanneer we tegen het einde der diastole, een extraprikkel aan de A-V-groef appliceren.

De Boer heeft ons erop gewezen, dat na een verlengde pauze de duur van het refractairstadium der eerstvolgende systole verlengd is.

Onze curven bewijzen de juistheid hiervan.

Na de verlengde pauze is de eerste boezemsystole vergroot en van langeren duur. De eerstvolgende periodieke sinusimpuls stuit dan af op het verlengde refractairstadium van deze boezemsystole. Weer ontstaat er een langere boezempauze en weer is de daaropvolgende boezemsystole vergroot en verbreed, met al de gevolgen van dien.

Wanneer nu het residu-refractairstadium tijdens de boezempauzen niet zóóveel vermindert, dat de relatieve duur van het refractairstadium kleiner wordt dan 1, dan blijft het gehalveerde rythme bestaan.

Het A-V-interval is gedurende het langzame slagtempo kleiner geworden.

De curven van fig. 31 werden 10 min. na een injectie van 0.3 mgr. erythrophlœine geregistreerd.

Ook hier zien wij een vergrooting en een verbreeding der post-compensatoire systole.

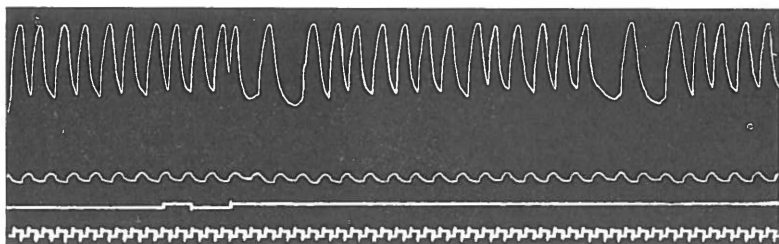


Fig. 31.

Kunstmatige en spontane overgang van het normale rythme naar het gehalveerde kamerrhythme met spontane terugkeer tot het normale rythme, 10 min. na injectie van 0.3 mgr. erythrophlœine. De prikkelelectrode staat aan de basis ventriculi.

De eerste pauze werd door een kunstmatige extrasystole ingeleid; de tweede pauze ontstond door een verlenging van het refractairstadium van de kamer, na een normale systole.

Vóór en na beide contracties in het gehalveerde rythme is duidelijk een „résidu-tonique” zichtbaar.

Door afkoeling van den sinus venosus kon de Boer den duur der sinusperioden verlengen, zoodat de waarde van den noemer van bovengenoemd quotient werd vergroot.

Daarmede nam de duur van het relatief refractairstadium af en werd tenslotte kleiner dan 1; het gehalveerde rythme ging dan naar het normale over.

Evenals de Boer, gelukte het mij ook om langs een anderen weg het gehalveerde kamerrhythme in het normale over te zetten.

Daartoe zorgde ik, dat de waarde van den teller kleiner werd en wel door het totale refractairstadium der kamerspier te verkorten.

Dit werd verkregen door op een bepaald tijdstip van de diastole een extraprikkel aan de kamer te appliceeren.

De extrasystole, die zoo ontstaat, zal kleiner zijn dan de systolen in het gehalveerde rythme. Het refractairstadium van deze extrasystole zal dan korter zijn.

Is deze verkorting zoodanig, dat het refractairstadium afgeloopen is bij aankomst van den eerstvolgenden sinusimpuls, dan zal het normale kamerrhythme ontstaan.

De curven van fig. 32, die 10 min. na een injectie van 0.5 mgr. erythrophlœine werden geregistreerd, geven hiervan een voorbeeld.

Bij het naar boven gaan van het prikkelsignaal wordt in het midden der diastole een extraprikkel aan de kamerbasis geapliceerd. Door de extrasystole wordt nu het gehalveerde kamerrhythme naar het normale teruggeleid.

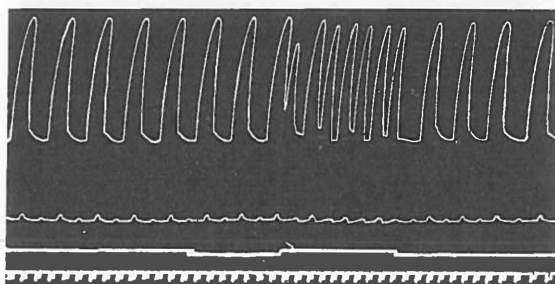


Fig. 32.

Registratie 10 min. na injectie van 0.5 mgr. erythrophlœine Bij het naar boven gaan van het prikkelsignaal wordt, in het midden der diastole, een extraprikkel aan de kamerbasis geapliceerd. Door de extrasystole wordt het gehalveerde kamerrhythme naar het normale rythme omgezet.

De kamerspier heeft zich hiervoor nog niet geheel hersteld.

In de eerste plaats zien we alternans optreden en verder ontstaat er na zes systolen een lange pauze. Dit wijst op een verlenging van het periodiek-refractairstadium en dientengevolge ook van het totale refractairstadium.

De verlenging van het totale refractairstadium is van dien aard, dat zij den duur van één sinusperiode overtreft, daar we de kamer weer in het gehalveerde rythme zien pulseeren.

Een kunstmatige overgang van het gehalveerde kamerrhythme naar trigeminie van de kamer toont ons fig. 33, waarvan de curven 67 min. na een injectie van 0.5 mgr. erythrophlœine werden geregistreerd.

Hier werd, evenals in het vorige experiment, door een extraprikkel, aan de kamerbasis in het midden der diastole toegediend, een kleine extrasystole der kamer opgewekt. Deze systole leidt nu niet het normale rythme in, doch een trigeminie van de kamer.

Door uitval van elke vierde periodieke kamersystole komt deze groepvorming tot stand.

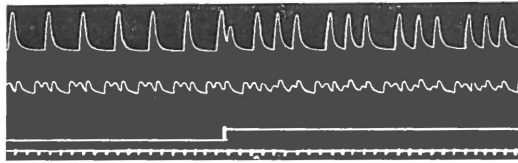


Fig. 33.

Registratie 67 min. na injectie van 0.5 mgr. erythrophlœine. Kunstmatige overgang van gehalveerd kamerrhythme naar trigeminie, na applicatie van een extraprikkel aan de kamerbasis in het midden der diastole van de 7e kamercontractie.

De kamerspier herstelt zich, gedurende de pauzen in het normale rythme, steeds slechter.

Na elke systole wordt het residu-refractairstadium groter, totdat, na de 3e systole in het normale rythme, de totale duur van het refractairstadium den duur van één sinusperiode overtreft.

Dan valt één kamercontractie uit en in deze verlengde pauze kunnen de assimilatieprocessen toenemen en (of) de dissimilatieprocessen verlangzamen, zoodat de kamerspier gerestitueerd wordt. Het resultaat is dan een zóódanige afname van het residu-refractairstadium, dat de relatieve duur van het refractairstadium kleiner is geworden dan 1 en het normale kamerrhythme optreedt. Hierbij wordt na elke systole het residu-refractairstadium weer groter met al de gevolgen van dien.

De curven van fig. 34 laten een kunstmatigen overgang van het normale rythme naar trigeminie van de boezems en van de kamer zien.

11 minuten na een injectie van 0.5 mgr. erythrophlœine werd een extraprikkel aan de A-V-groef toegediend, waardoor zoowel een extrasystole van de boezems, als ook een extracontractie van de kamer optreedt.

Na de compensatoire pauze ontstaan 4 groepen van boezem-trigeminie. Hierdoor ontstaat ook trigeminie van de kamer.

Daarna pulseert het hart in bigeminie en op het eind van de figuur zien we weer een groep van drie systolen optreden.

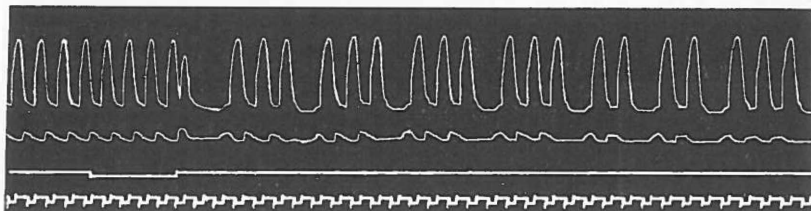


Fig. 34.

Registratie 11 min. na injectie van 0.5 mgr. erythrophloëine. Na een extra-prikkel, aan het einde de diastole van de kamercontractie, aan de A-V-groef toegeediend, treedt trigeminie, afgewisseld met bigeminie, van de boezems en van de kamer, op.

Evenals in fig. 27, waarbij het normale rythme in bigeminie werd omgezet, kunnen we deze groeppvorming verklaren door den wisselenden relatieven duur van het refractairstadium der boezems.

Bij de eerste systole eener groep valt een verkorting van het A-V-interval op, dat moet worden toegeschreven aan een betere geleiding van den prikkel van de boezems naar de kamer.

Dit A-V-interval wordt bepaald door den afstand te meten van het begin der boezemsystole tot het begin der kamersystole.

De andere systolen eener groep treden telkens iets later op, terwijl het A-V-interval van deze contracties duidelijk langer wordt dan die van de eerste systole van elke groep.

Beide, het later ontstaan der boezemsystolen en de verlenging van het A-V-interval, zijn toe te schrijven aan het slechter worden van het metabolisme van de hartspier na de eerste systole.

DERDE VERGIFTIGINGSSTADIUM VAN DE KAMER.

Kenmerkend voor het laatste stadium van de vergiftiging met erythrophloëine, zijn de groepen van Luciani en „vereinzelte” systolen.

De perioden van Luciani bestaan uit groepen van hartpulsaties, welke door pauzen van elkaar worden gescheiden.

Men kan deze perioden bij een kikkerhart tevoorschijn roepen door den sinus vinosus met een ligatuur van de boezems te scheiden, maar óók na vergiftiging met digitalis, veratrine, antiarine, convallamarine, convallatoxine, adonis- en strophanthinepraeparaten gelukt ons dit.

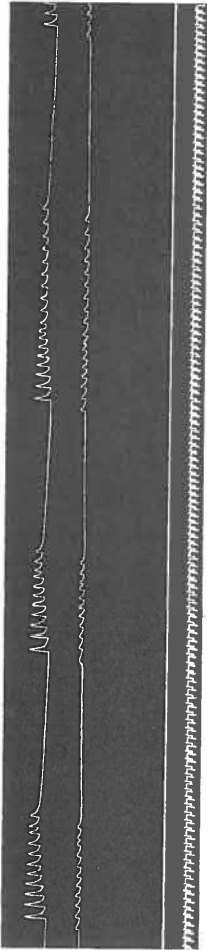


Fig. 35.

Groepen van Luciani, 31 min. na injectie van 1 mgr. erythrophloïne, waarbij de boezemcurven iets te ver naar links worden geregistreerd. De duur van de pauzen en groepen van Luciani is in deze figuur niet constant.

Groepen van Luciani zagen Langendorff en Oehrwall ook optreden bij verstikkingsproeven op het geïsoleerde kikkerhart. Deze groepen vonden zij eveneens in het laatste stadium der verstikking.

Na vergiftiging met erythrophloïne kon ik dezelfde groepvorming waarnemen.

Nu heeft de Boer verschillende vormen van groepen van Luciani beschreven:

a) Gedurende de groepen pulseert het hart in het normale slagtempo, zoodat op elke boezemcontractie een kamersystole volgt, terwijl in de pauzen de kamer, de boezems en de sinus venosus, of — de kamer en de boezems — stilstaan;

b) gedurende de groepen pulseert het hart in het normale slagtempo, terwijl in de pauzen de sinus venosus en de boezems doorpulseeren;

c) gedurende de groepen pulseert het hart in het A-V-rhythme, terwijl in de pauzen het geheele hart stilstaat;

d) gedurende de groepen kan het normale slagtempo in het A-V-rhythme overgaan.

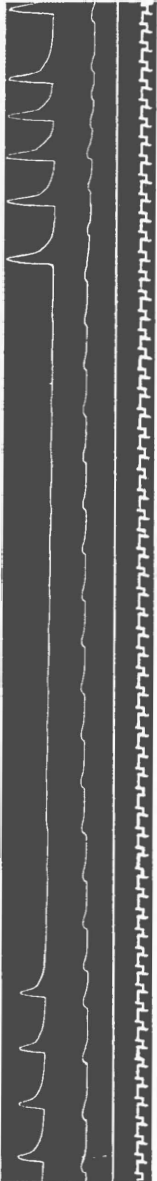


Fig. 36.

Registratie 21 min. na injectie van 0.5 mgr. erythrophlœïne. In het midden der figuur zien we een stilstand der kamer, terwijl de boezems nog pulseeren. In het begin der 2e groep van Luciani slaan de kamer en boezems in een verschillend rythme, terwijl de hefhoopte der kamercontracties grooter is geworden.

Eerelman verkreeg met adonis in het derde vergiftigingsstadium éénmaal „totaalhartblok”, d.w.z. de groepen van Luciani van de boezems en die van de kamer ontstonden onafhankelijk van elkander.

Een overgangsstadium naar deze groepen van Luciani werd door de Boer beschreven.

In dit stadium heeft de lijn, die de toppen der kamercontracties verbindt, een golfvormig verloop, d.w.z. de hoogte der kamersystolen vertoonde hierbij een periodieke af- en toename.

Tenslotte heeft de Boer aange- toond, dat wanneer de kamer van een kikkerhart tot het vormen van groepen van Luciani gedisponeerd is, na een extrasystole van de kamer, een pauze kan ontstaan, die langer is dan de normale compensatoire pauze.

De curven van fig. 35, welke 31 min. na een injectie van 1 mgr. erythro- phlœïne werden geregistreerd, geven van den vorm genoemd onder a een duidelijk voorbeeld.

Hierbij bleef de sinus venosus gedurende de pauzen doorpulseeren. Dezen vorm vond ik bij mijn experimenten het meest.

Een andere variatie van dezen vorm van groepen van Luciani, vertoonen de curven van fig. 36.

Hier zien we de boezems, 21 min. na een injectie van 0.5 mgr. erythro-

phlœïne, gedurende een kamerpauze doorpulseeren. Aan het einde van deze figuur valt nog iets bijzonders waar te nemen. Het slag- tempo van de boezems was tijdens de kamerpauze van ± 20

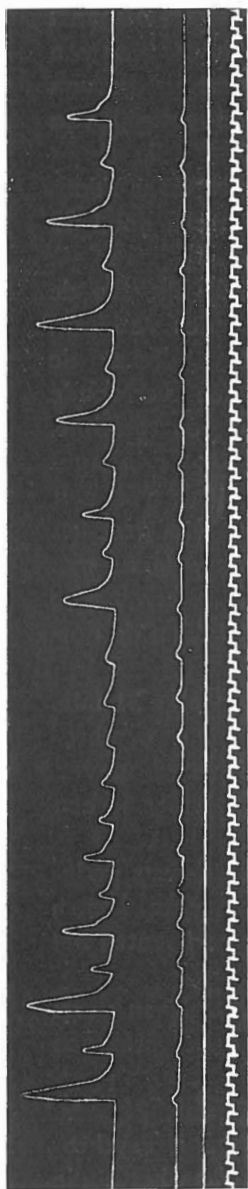


Fig. 37.

In een groep van Luciani treedt, 18 min. na injectie van 0.6 mgr. erythrophloïne, na 2 normale contracties, het A-V-rhythme op, dat gedurende 10 systolen blijft bestaan. Alle kleine kamersystolen zijn contracties met partiële asystolie, terwijl de groote systolen gefractioneerd zijn.

systolen in de minuut tot 26 in de minuut gestegen. De kamerspier kon zich, ondanks eenig herstel tijdens de lange voorafgaande pauze, aan dit tempo niet onmiddellijk aanpassen.

We zien, dat de hefhoogte der kamerspier is toegenomen en dat de kamer in haar eigen rythme pulseert.

De curven van fig. 37 werden 18 min. na een injectie van 0.6 mgr. erythrophloïne geregistreerd.

Bij een groep van Luciani zien we dat, na twee contracties in het normale rythme, de volgende tien contracties in het A-V-rhythme plaatsvinden.

De laatste vier pauzen gedurende het A-V-rhythme zijn zóó lang geworden, dat de „pacemaker” de leiding van de A-V-centra kan overnemen. De laatste elf contracties vinden dan ook weer in het normale rythme plaats.

Gedurende de groepvorming bestaan alle kleine kamersystolen uit contracties met partiële asystolie.

In mijn protocollen vond ik vermeld, dat er geen hernia was waar te nemen.

Slechts de eerste en de derde systole waren contracties van de geheele kamerspier, terwijl bij de overige een kleiner of grooter gedeelte contraheerde.

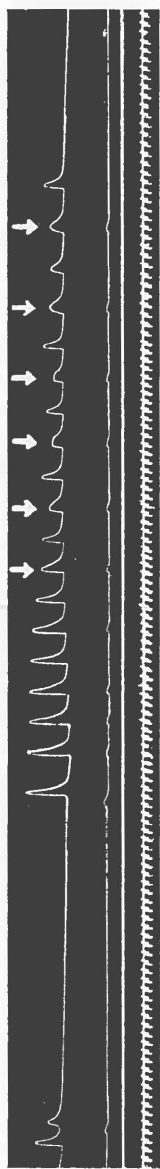


Fig. 38.
A-V-rhythme gedurende een groep van Luciani, waarbij de boezems na 4 contracties in het gehalveerde rhytme gaan pulseeren. De pijltjes duiden gefractioneerde kammersystolen aan.

Gedurende de groote systolen bevatte de kamer nagenoeg geen bloed en ondervond de spier bij de contractie dus weinig weerstand; de contractie was dan meer isotonisch dan isometrisch.

Gedurende het A-V-rhythme in een groep van Luciani kunnen er ook boezemcontracties uitvallen.

Zoo is in fig. 38 het einde eener vorige en het begin eener volgende groep van Luciani weergegeven, 25 min. na een injectie van 0.5 mgr. erythrophlœine. De boezemcurven werden iets te ver naar links geregistreerd.

Bij inspectie zag ik, dat de kamer zich eerder contraheerde dan de boezems. De door een pijl aangeduide kamercontracties zijn gefractioneerde systolen.

In het begin der groep van Luciani neemt het slagtempo toe, maar tegen het einde wordt het weer langzamer.

Gedurende het langzame slagtempo vallen er boezemsystolen uit. 1 Minuut te voren kon ik eveneens, gedurende twee groepen van Luciani, dit uitvallen van systolen aan het einde der groep waarnemen.

Daar zag ik zelfs vier achtereenvolgende kamercontracties zonder begeleidende boezemsystolen.

De metabole toestand der boezems was blijkbaar slechter dan die van de kamer.

Deze ongewone verhouding heb ik slechts bij één experiment aangetroffen.

Bij het voortschrijden der vergiftiging worden de pauzen tusschen de groepen van Luciani langer en neemt het aantal systolen per groep af, totdat er „vereinzelte” systolen optreden.

Tenslotte staan alle hartafdeelingen stil.

DE WERKING VAN ERYTHROPHLÆINE OP HET GEÏSOLEERDE KIKKERHART.

Methodiek.

Het hart werd, evenals bij de suspensieproeven, blootgelegd.

Na doorsnijding van het frenulum cordis deed ik het hart cranialwaarts omklappen, waarbij de vena cava inferior duidelijk zichtbaar werd. In deze vene knipte ik, om den sinus venosus niet te beschadigen, zoo dicht mogelijk bij de lever een kleine opening.

Met een pincet werd deze opening zooveel verwijdd, dat in de vene een met Ringer gevulde canule van Symes — waarvan de punt volgens van Ginkel was omgebogen — kon worden gebracht.

Dan klemde ik de canule in een statief, waarna zij gemakkelijk kon worden ingebonden.

Vervolgens werden de arteriae en venae pulmonales onderbonden en peripheer van de ligatuur doorgeknipt.

Na het doorsnijden der aortae kon het hart worden verwijderd, waarop het hart met de canule in het doorstroomingsapparaat van Noyons werd ingeschakeld.

De kamerpunt werd aan een hefboom gesuspendeerd en de curven op een beroet papier zonder einde geregistreerd.

Als doorstroomingsvloeistof gebruikte ik een Ringeroplossing van de volgende samenstelling: NaCl 6, KCl 0.1, CaCl₂ 0.2, NaHCO₃ 0.2, aq. dest. ad 1000.

50 cm.³ van deze Ringer-oplossing werden in het groote reservoir van het apparaatje gebracht, waarna inblazen van lucht de vloeistof deed circuleeren. Dit laatste heeft tevens het voordeel, dat het hart over voldoende zuurstof kan beschikken.

De doorstroomingsvloeistof volgde den natuurlijken weg: sinus venosus-boezems-kamer-bulbus arteriosus en werd door de beide aortabogen weer in het reservoir geperst, waarna het opnieuw in circulatie kwam.

De canule van Symes laat het hart onder een constanten druk (in mijn proeven een druk van 4 cM. water) pulseeren, terwijl er een constante hoeveelheid Ringer, welke met zuurstof is verzadigd, circuleert.

Aan de boezems werd een prikkelelectrode geplaatst, waarmee ik op elk gewenscht tijdstip inductieprikkel kon geven.

Het prikkelmoment werd, onder de suspensiecurven van de kamer, door een prikkel signaal aangegeven.

Verder registreerde ik een verticale lijn op het beroete papier, waardoor het uitmeten der hefhoogte vereenvoudigd werd.

De stroomschakeling was aldus:

In een primairen stroomkring werd tusschen een accu van 2 Volt en het prikkel signaal een stroomonderbreker geplaatst en tusschen den accu en den inductieklos een metronoom van Zimmermann ingeschakeld.

Deze metronoom opende en sloot den primairen stroomkring in een tempo, dat naar willekeur kon worden geregeld.

Evenals bij de experimenten in het eerste hoofdstuk kon, door een bijzondere schakeling bij het sluiten van den primairen stroomkring, de inductiestroom worden afgeleid, zoodat geen inductieprikkel het hart kon bereiken.

Alleen door het openen van den primairen stroomkring bereikte een inductieprikkel den sinus venosus van het hart.

Volgens deze methode was ik in staat de werking van erythro-phlœine op het geïsoleerde hart na te gaan, terwijl het slagtempo constant werd gehouden.

Steeds werd, vóór de registratie der curven, de minimale prikkelsterkte, waarmee extrasystolen van het hart konden worden opgewekt, bepaald.

Met deze prikkelsterkte werd aan het hart een bepaald rythme opgedrongen.

Het bleek, dat een slagtempo, iets hooger dan het eigen rythme, hier het beste resultaat gaf.

Verder bleef het opgedrongen rythme het langste bestaan, wanneer de eigen frequentie van het hart tusschen de 40 en 50 slagen in de minuut was gelegen.

Voordat ik mijn serie proeven begon, moest ik nagaan, of het uitdrijven van CO_2 , doordat lucht werd doorgeblazen, van invloed kon zijn op het rythme of op de contractiliteit der hartspeer.

Ik vond, dat de hefhoogte gedurende 20 minuten constant bleef, terwijl het hart in het opgedrongen rythme pulseerde. Daarna ontstond arhythmie.

Wanneer ik nu een dosis gift gaf, waarbij binnen de 20 minuten het therapeutische stadium optrad, behoefde ik met beide genoemde factoren geen rekening te houden.

Bij de beoordeeling van onze dubbele suspensiecurven hebben wij den invloed van het slagtempo reeds vermeld.

Wij konden bij afname van het slagtempo soms een stijging van de hefhoogte der kamersystolen waarnemen.

Om nu den invloed van het slagtempo op de hefhoogte der systolen uit te schakelen, heb ik van boven vermelde methodiek gebruik gemaakt.

Volgens deze nieuwe methode heb ik ook een serie experimenten met digitalis verricht.

Tenslotte werd de therapeutische werking van erythrophlœine en digitalis, bij doorstrooming van het kikkerhart met calcium-vrije Ringer, nagegaan.

Invloed van erythrophlœïne op de contractiliteit.

Volgens de boven beschreven methodiek ging ik den invloed van erythrophlœine op de contractiliteit van de hartspier na.

Hiertoe injecteerde ik verschillende hoeveelheden van een 0.1 % oplossing in het groote reservoir met Ringer en bepaalde eerst de dosis, welke binnen den tijd van 20 minuten een toxische werhad. Dit bleek 0.5 cm.³ te zijn.

De tijd van 20 minuten is gekozen omdat, in contrôleproeven bij een niet vergiftigd hart, gedurende deze periode geen veranderingen in de contractiliteit vielen waar te nemen.

Welke doseering ik echter ook gaf, ik kon bij een goed pulseerend hart geen duidelijke toename der hefhoogte zien optreden.

Wel gelukte mij dit eenige malen bij van te voren slecht kloppende (hypodyname) harten.

Zoo geven de curven van fig. 39 (a en b) een sterke vermeerdering der contractiliteit van een hypodynaam hart weer enkele minuten, nadat 0.5 cm.³ erythrophlœine aan de Ringer-oplossing waren toegediend.

De vergrooing der contracties in fig. 39 b (4 min. na fig. 39 a geregistreerd), is zéér aanzienlijk.

Dat hierbij tevens het slagvolume groter werd, toonde een duidelijke daling van het vloeistofniveau in de omgebogen canule

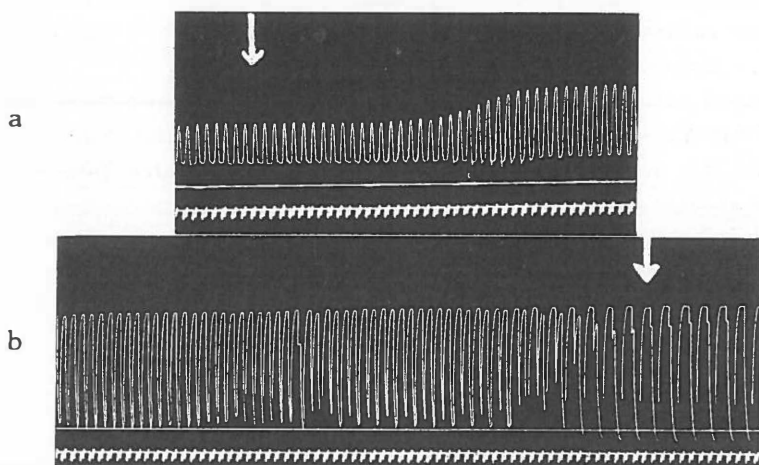


Fig. 39.

a) Opgedrongen rythme van 36 slagen per minuut aan een hypodynaam hart. Bij het pijltje is 0.5 mgr. erythrophlœine toegediend. Na een halve minuut zien we een therapeutisch effect.

b) 4 Min. na de vorige figuur; de hefhoogte is driemaal zoo groot als in het begin van fig 39a. Bij het pijltje is geen rythme meer opgedrongen.

aan. De vloeistofdruk daalde tot ± 3 cm. water.

Aangezien het slagtempo constant wordt gehouden, verlopen de curven na de vergiftiging veel steiler, m.a.w. de kamerspier kan haar inhoud in een veel korteren tijd uitdrijven dan vóór de erythrophlœine-toediening.

Doordat een grootter slagvolume in een korteren tijd wordt uitgepompt, zal een hoogere druk bij de contractie tot stand worden gebracht.

De arbeid van het hart, welke bij benadering wordt bepaald door het product van het slagvolume en de druk waaronder dit slagvolume wordt uitgeworpen, is hiermede grootter geworden.

Laat men het hart, waarbij de hefhoogte duidelijk is toegenomen,

steeds met de erythrophlœine-oplossing doorstroomen, dan worden na eenigen tijd de contracties kleiner en neemt de tonus toe. Het komt dan tot een geleidelijk toenemende contractuur, die uiteindelijk in een systolischen stilstand overgaat.

Deze contractuur kan niet worden opgeheven door het hart weer in zijn eigen rythme te laten pulseeren.

Hoewel het mijn bedoeling was om tijdens het beginstadium der vergiftiging naar een eventuele therapeutische werking te zoeken, leverde het verdere verloop van enkele experimenten nog iets merkwaardigs op.

Dat in het eerste vergiftigingsstadium steeds een verlangzaming van het slagtempo werd gevonden en soms een tonusverhooging; dat het tweede stadium in hoofdzaak een halveering van het kamerrhythme gaf, plotseling, via een alternans of via groepvorming, dat alles had ik reeds bij vergiftiging van het hart in situ, waargenomen.

Ook het geïsoleerde hart gaf als eindstadium der intoxicatie de groepen van *Luciani* en „vereinzelde” systolen te zien.

Maar merkwaardig was in enkele experimenten de overgang naar die groepen van Luciani.

Er ontstonden n.l. curven, waarin zoowel de lijn, die de toppen der kamercontracties verbindt, als ook de lijn, die de voetpunten dezer contracties vereenigt, een golvend verloop hadden.

De curven van fig. 40 a en 40 b, welke direct achter elkaar zijn geregistreerd, geven hiervan een fraai beeld.

De golving van de onderste lijn loopt iets voor die der bovenste aan en is bovendien sterker uitgesproken.

In het experiment, dat beide figuren opleverde, werd geen rythme opgedrongen; $2\frac{1}{2}$ minuut na een injectie van 0.1 mgr. erythrophlœine zien we een tonusverhooging optreden, terwijl het slagtempo afneemt. Daarna wisselt zoowel de tonus als de contractiliteit periodiek, terwijl er na 3 wisselingen, gedurende de volgende golvingen, kamerarhythmie optreedt.

12 minuten na de vergiftiging zien we een groep van *Luciani* ontstaan. Tijdens de pauzen tusschen deze groepen stond het geheele hart stil.

Fig. 40a.

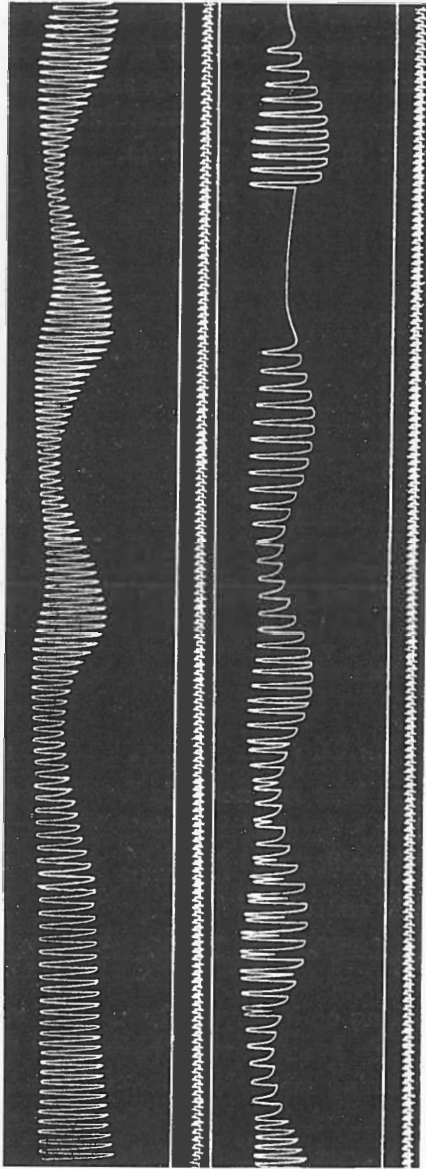


Fig. 40b.

- a) 2½ Min. na injectie van 0.1 mgr. erythrophilaine.
b) 6 Min. later.

Zie voor een verklaring in den tekst.
Tijd in 2 seconden.

Om kunstmatig een hypodynamie hartswerking te verkrijgen, heb ik bij enkele proeven het hart met calcium-vrije Ringer doorstroomd.

Hierbij bleek 0.5 cm.³ erythrophlœine de contractiliteit niet alleen te herstellen, maar ook grooter te doen worden dan in het begin der proef, bij de doorstrooming met normale Ringer.

Dit proces van toename der contractiliteit verliep langzaam. Later bleef het hart in systole stilstaan.

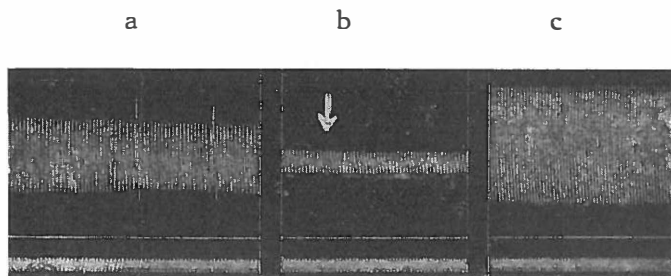


Fig. 41.

- a) Opgedrongen rythme van 36 per minuut gedurende een doorstrooming met normale Ringer.
- b) Opgedrongen rythme van 41 per minuut, waarbij het hart doorstroomd werd met een calcium-vrije Ringer. Bij het pijltje werd 0.5 mgr. erythrophlœine in het doorstroomingsreservoir gespoten.
- c) 17 min. na deze injectie zien we een duidelijk therapeutisch effect.

Deze systolische stilstand was niet zoo maximaal en bleef langer uit, dan wanneer het hart met normale Ringer werd doorstroomd.

Figuur 41 (a, b, c.) demonstreert duidelijk deze therapeutische werking van erythrophlœine.

Vergiftigingsbeeld van digitalis.

Evenals met erythrophlœine kon ik met een 10 % infusum digitalis, welke volgens de Ned. Pharmacopee werd bereid, een therapeutische werking op het hypodynamie hart vaststellen.

Ook hierbij bleek de gunstige werking van het infuus het duidelijkste, na doorstrooming met calcium-vrije Ringer.

De systolische stilstand, die dan tenslotte optrad, was niet zoo maximaal en bleef langer uit, dan wanneer het hart met normale Ringer werd doorstroomd.

In tegenstelling met erythrophlœine kon ik ook bij goed pulseerende harten, na applicatie van digitalis aan de doorstroomingsvloeistof, een toename van de contractiliteit vaststellen.

Hierbij dient te worden opgemerkt, dat deze toename veel min-

der tot uiting kwam, dan wanneer het hart reeds van tevoren een hypodyname werking vertoonde.

In fig. 42 werd, bij het pijltje, 1 cm.³ 10 % infusum digitalis in het groote reservoir van het toestel van Noyons geïnjecteerd.

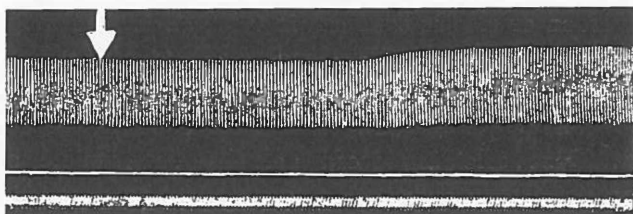


Fig. 42.

Een goed pulseerend (niet hypodynaam) hart, vertoont gedurende een constant opgedrongen rythme van 52 slagen in de minuut, een toename der contractiliteit, nadat bij het pijltje 1 cm.³ 10 % infusum digitalis aan de Ringer'se vloeistof is toegediend.

Doordat het eenigen tijd duurt, alvorens het pharmakon zich in de canule van Symes kan bevinden, mogen we een eventueele werking pas na enkele minuten verwachten.

Deze werking werd in ons experiment na 3 minuten zichtbaar. Het hart, waaraan constant een rythme van 52 slagen in de minuut werd opgedrongen, vertoonde nu plotseling een snelle toename der contractiliteit, terwijl het slagtempo gelijk bleef.

ONDERZOEK MET DEN SNAARGALVANOMETER.

Methodiek.

Eén boezem en de kamer van een kikkerhart werden, evenals bij het registreeren der mechanische curven, gesuspenseerd.

Tegelijk met de uitslagen van de snaar werden de bewegingen van rietjes, welke loodrecht aan de hefboomen waren bevestigd, gefotografeerd.

We vinden, bij deze wijze van registratie der curven, in een volgorde van boven naar beneden: electrocardiogram, kamer- en

boezemsuspensiecurven. De tijd wordt door verticale lijntjes in $\frac{1}{5}$ sec. aangegeven.

Ik maakte gebruik van den snaargalvanometer van' Eindhoven (geconstrueerd door de Eiga te Leiden) en wel van het kleine model.

Ook werden er electrogrammen in twee afleidingen opgenomen, zonder dat het hart werd gesuspendeerd.

De directe afleiding was zóódanig, dat de eene onpolariseerbare electrode aan de kamerpunt, de andere aan de boezems werd geplaatst. Deze afleiding werd ook bij de dubbele suspensie toegepast.

Voor de indirecte afleiding werd eveneens van een klein model der Eiga gebruik gemaakt.

Hierbij werd de ééne onpolariseerbare afleidings-electrode in den mond geplaatst en de andere 1 cM. onder de lever in de buikholte.

Beide snaargalvanometers stonden naast elkaar en beide electrogrammen werden boven elkander op een doorlopende film geregistreerd.

Het door de indirecte afleiding verkregen electrocardiogram, werd steeds boven het electrocardiogram, dat door directe afleiding werd verkregen, geregistreerd.

Wanneer ik indirect wilde afleiden, werd de kikker op de volgende wijze geprepareerd:

De huid werd aan de buikzijde verwijderd en de buikspieren werden links van de mediaan-lijn, vanaf het bekken tot aan het borstbeen, doorgeknipt.

Daarna bracht ik onder de hartpunt een dwarssnede door de buikspieren aan, waarbij de vena abdominalis werd gespaard.

Dan maakte ik rechts van de mediaanlijn een lengtesnede door de buikspieren, van de lever tot aan het bekken, verwijderde het sternum, waarbij de naar de extremiteiten gaande bloedvaten werden gespaard en plaatste dan de eene afleidingselectrode in den mond en de andere 1 cM. onder de lever in de buikholte.

Er werd een electrisch lampje bij het praeparaat opgesteld om, tijdens de opnamen, het hart te kunnen inspecteeren.

Door het licht, dat van den snaargalvanometer naar de film gaat, even te onderbreken, kon ik een bepaalde contractie met bijbehorend electrocardiogram aanduiden.

Vóór de vergiftiging werd telkens een opname gemaakt.

Dan werd in de dijlymphzakken erythrophlœine geïnjecteerd (in iederen zak de helft van de in te spuiten hoeveelheid).

Gedurende het experiment bleef de spanning der snaar zooveel mogelijk gelijk.

Met korte tusschenpoozen (om de 5 tot 10 minuten) werd een rij curven geregistreerd.

Beeld der vergiftiging.

In het eerste vergiftigingsstadium kon ik de volgende veranderingen in het electrocardiogram vaststellen:

1e. Een verlenging van het P-R-interval. Dit moge blijken uit de volgende tabel, die uit tien willekeurige curven is samengesteld.

Tabel II.

Vóór de injectie	20 min. na de injectie.
Duur P-R-interval.	Duur P-R-interval.
0.3 sec.	0.4 sec.
0.4 „	0.55 „
0.5 „	0.55 „
0.4 „	0.5 „
0.4 „	0.55 „
0.45 „	0.6 „
0.4 „	0.5 „
0.55 „	0.6 „
0.35 „	0.5 „
0.4 „	0.5 „

2e. Een verandering van den T-uitslag in negatieven zin, welke de hier volgende figuren laten zien.

De curven van fig. 43 (a en b) werden bij hetzelfde kikkerhart, 30 min. en 60 min. na een injectie van 0.7 mgr. erythrophlœine, geregistreerd.

In de bovenste figuur zien wij, zoowel in de directe- als indirecte afleiding, het normale type der electrocardiogrammen optreden, d.w.z. de P-R- en T-uitslagen verlopen in dezelfde richting.

Onder een positieve T-top verstaan wij een T-uitslag, welke gelijk gericht is aan den R-uitslag.

Naarmate de vergiftiging verder voortschrijdt, zien wij dezen T-uitslag in negatieve richting veranderen.

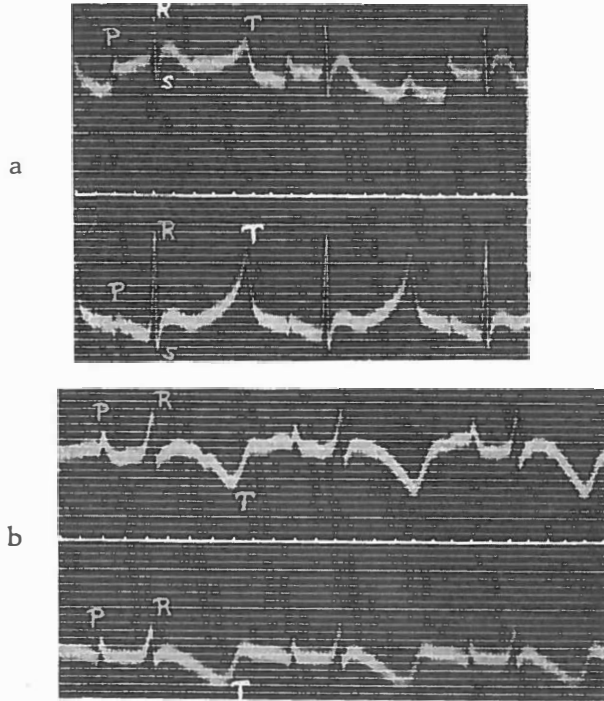


Fig. 43.

a) Registratie 30 min. na' injectie var. 0.7 mgr. erythrophicæine. Bovenste rij: indirecte afleiding. We zien positieve T-toppen. De P-toppen zijn bij de directe afleiding (onderste rij) bi-fasisch.

b) 30 min. later. De T-toppen zijn negatief geworden. De basis der R-toppen is verbreed en de verbindingslijn van de R- en de T-toppen is gedaald. Het P-R-interval is vergroot. Tijd in $\frac{1}{5}$ sec.

(Snaarspanning: 1 mV gaf een uitslag van 2 mM.)

In de onderste figuur zien wij dat, in een tijd van 30 min., in beide afleidingen de T-top negatief is geworden en dat de lijn welke den R-top en den T-top verbindt, is gedaald.

Bovendien is de basis van den R-top breeder geworden en is de duur van het electrocardiogram toegenomen.

Zoowel het P-R-interval als de duur van het kamerelectrogram zijn vergroot.

Nu heeft de Boer, reeds in 1918 bij de directe afleiding en in 1935 ook bij de indirecte afleiding van het electrocardiogram, na vergiftiging met digitalis of antiarine, deze zelfde verschijnselen beschreven.

Door afname van de snelheid der prikkelgeleiding, zoowel van de boezems naar de kamer, als ook door de kamerspier zelf, kunnen de boven beschreven veranderingen worden verklaard.

Volgens de interferentie-theorie, (in 1880 voor de directe afleiding door Burdon Sanderson en Page opgesteld) ontstaat bij een afleiding van de basis en de punt, of bij indirecte afleiding van de basale en de apicale zijde van het hart, een kamerelectrogram door interferentie van de basale met de apicale negativiteitscurve (component).

Deze theorie eischt, dat de contractiegolf in de basis begint of dat aanvankelijk de negativiteit in de basis overweegt over die in den apex.

De R-uitslag komt tot stand, wanneer de apicale negativiteit evenwicht maakt met de basale en de snaar dus weer in den 0-stand doet terugkeeren.

Nu duurt de basale negativiteit langer dan de apicale, zoodat aan het einde van het electrogram deze evenwichtstoestand weer wordt verbroken en er nogmaals een uitslag ontstaat, de T-uitslag, die naar boven is gericht.

Duurt echter de apicale negativiteit langer dan de basale, dan zal de T-uitslag kleiner worden of naar beneden worden gericht.

Neemt de snelheid der prikkelgeleiding af, dan zal de apicale negativiteit later beginnen, na den aanvang der basale negativiteit en dus ook later weer ophouden.

Dit heeft tot gevolg dat de interfereerende monophasische actiestroomten ten opzichte van elkaar verschoven worden.

De apicale component zal dan later tot uiting komen.

De positieve T-uitslag in fig. 43 is bij de directe afleiding bijna even hoog als de R-uitslag. Blijkbaar is in dit geval de intra-ventriculaire prikkelgeleiding nog goed.

Soms verkreeg ik curven, waarbij de T-uitslagen vóór de vergiftiging hooger waren dan de R-uitslagen, dan was de geleiding door de kamer blijkbaar zeer goed.

Nog valt op te merken, dat de P-toppen in deze figuur bi-fasisch zijn.

Onder den invloed van een verlengde kamerpauze kan nu een negatieve T-top weer in positieve richting worden veranderd.

Dit blijkt uit de curven van fig. 44, die 42 min. na een injectie van 1 mgr. erythrophlœine werden geregistreerd.

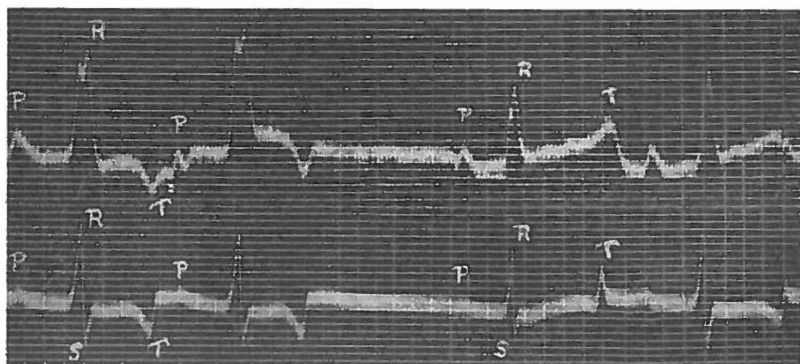


Fig. 44.

42 min. na een injectie van 1 mgr. erythrophlœine zien we na een verlengde pauze een omkeering van den T-uitslag, een smaller worden van den R-uitslag, een stijging van de verbindingslijn van den R- en den T-uitslag, terwijl het P-R-interval korter is geworden. Bovenste rij: indirecte afleiding (Snaarspanning: 1 mV gaf een uitslag van 5 mM). Tijd in 1/5 sec.

Dat, na een uitval van een kamersystole, de T-uitslag van richting verandert, kan verklaard worden door een verbetering in den metabolen toestand der kamerspier.

De prikkelgeleiding door de kamer zal dan zijn toegenomen.

Dit laatste valt ook op te maken uit het smaller worden van den R-uitslag en het stijgen van de lijn, die den R-uitslag met den T-uitslag verbindt.

In deze figuur valt voorts op, dat het P-R-interval, na de verlengde kamerpauze, kleiner is geworden.

Bovendien zien wij, dat de hoogte van den R-uitslag is afgenomen. Dit kunnen wij verklaren, doordat: òf de apicale component in het electrogram vroeger tot uitdrukking komt, òf doordat de basale component langzamer stijgt, òf doordat na een langere pauze de bloedvulling grooter is dan in het normale rythme.



Fig. 45. Registratie 13 min. na injectie van 0.5 mgr. erythrophloeine. Tijd in 1/5 sec. Kameralternans, waarbij ik, tijdens een hernia aan de kamerbasis, het licht door een handbeweging heb onderbroken.

Bij een sterkere bloedvulling zal het hart meer dilateeren en bestaat er meer kans, dat de manifeste potentiaalverschillen van twee punten aan de oppervlakte, door kortsluiting in de bloedmassa, worden verkleind.

Welke van de bovengenoemde drie factoren een overwegende rol speelt zou ik niet kunnen zeggen, waarschijnlijk zijn de eerste en laatste factor samen de hoofdoorzaak voor het kleiner worden van den R-uitslag.

Met het bespreken van deze figuur zijn wij reeds in het tweede intoxicatiestadium aangekomen.

Het 2e intoxicatiestadium werd herhaaldelijk door een kameralternans ingeleid.

De curven van fig. 45 geven zoowel de suspensiecurven als de electrogrammen bij een kameralternans weer en werden 13 min. na een injectie van 0.5 mgr. erythrophloeine in den dij-lymphzak, geregistreerd.

Wanneer aan de kamerbasis een hernia-achtige dilatatie te zien was, terwijl de rest der basis ventriculi contraheerde, heb ik het licht onderbroken.

Deze alternans met partiële asystolie der kamerbasis bleef eenige minuten bestaan.

We herkennen de normale electrogramcurven van de groote alternans-systolen aan de P-, R- en T-toppen, waarbij een zeer groote T-top opvalt.

Deze groote T-uitslagen worden gevolgd door kleine opwaartsche uitslagen, die het electrisch equivalent vormen van het kleine

gedeelte der kamerbasis, dat naast de hernia bij de kleine alternans-systole nog in contractie komt.

Daarop volgt een duidelijke S-uitslag.

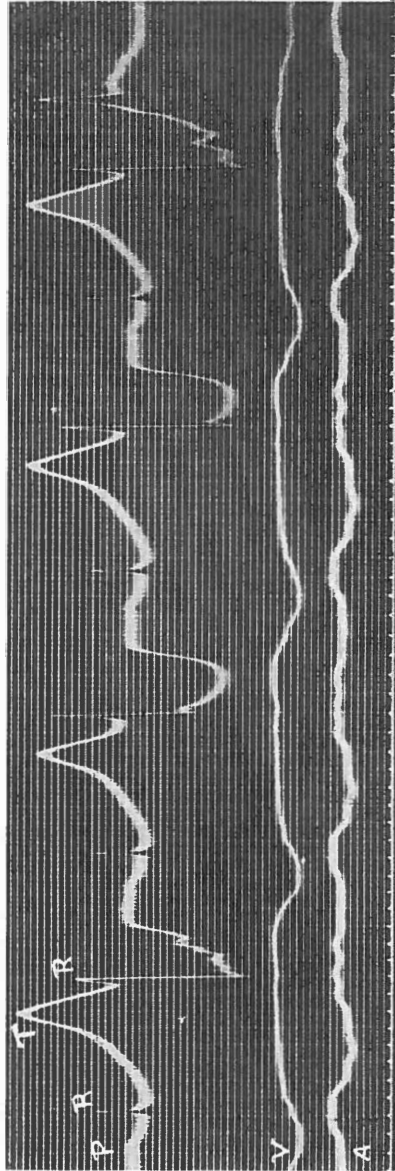


Fig. 46.

1 min. na fig. 45 werd deze figuur geregistreerd. Kameralternans waarbij de 2e en 8e systole gefractioneerd zijn, terwijl de overige kleine contracties systolen zijn met partiële asystolie. Tijd in 1/5 sec.

De bijna loodrechte uitslagen naar beneden zijn de electrische uitingen der puntcontracties.

Bij de 4e en 12e kamercontractie vertoont deze apicale component een insnijding, welke bij de andere curven van deze figuur ontbreekt.

Deze insnijding is het electrisch aequivalent van een geringe basale negativiteit.

Gedurende deze curven zag ik een schroefvormige verplaatsing van de hernia-achtige uitstulping van de basis naar den apex. Er traden dus gefractioneerde kamersystolen op.

De in fig. 46 optredende kameralternans werd 1 min. na de curven van fig. 45 geregistreerd.

Bij het 2e en 8e kamerelectrogram zien we gefractioneerde systolen van de kamer ontstaan, terwijl de overige kleine alternanssystolen contracties zijn met partiële asystolie.

Om deze eigenaardige uitslagen intact te laten, heb ik het licht niet onderschept.

De electrische uitingen van de puntcontracties, waarbij een hernia-achtige uitstulping aan de basis viel waar te nemen, beginnen met een kleinen uitslag naar boven. Een klein gedeelte van de basis is tot contractie gekomen. Daarop volgt een duidelijke S-uitslag. De contractiegolf wordt plotseling van de basis naar de punt voortgeplant.

Bij de laatste gefractioneerde systole in deze figuur zien we, dat een gedeelte van het inactief gebleven deel van de basis vanuit de punt tot contractie komt.

In één figuur zien wij dus twee verschillende soorten van een gefractioneerden toestand der kamerspier optreden, beide berustende op een verlenging van het refractairstadium, tengevolge van een minder goeden metabolen toestand van een deel der kamerspier.

Hierdoor treedt er een plaatselijke stoornis op in de prikkelgeleiding door de kamerspier.

Bij de contracties met partiële asystolie blijft het gedeelte van de hernia-achtige uitzetting inactief, terwijl bij de gefractioneerde systolen, door het zich verder verbreiden van de contractiegolf, een gedeelte van de hernia-achtige uitstulping tot contractie geraakt, zoodat dus verschillende gedeelten van de kamerspier na elkaar tot contractie komen.

Gedurende een gefractioneerde systole doorloopt de sinus-impuls de kamer dus in etappen.

Deze contractiegolf kan dan van de kamerbasis naar de punt en vandaar naar de basis ventriculi terugloopen. Het komt zelfs voor dat de contractiegolf naar de boezems terugloopt.

Het feit, dat wij hier beide soorten van een gefractioneerd toestand der kamerspier naast elkaar zien voorkomen, wijst op de groote verwantschap tusschen deze twee verschijnselen.

De curven van fig. 47 werden 23 min. na een subcutane injectie van 0.4 mgr. erythrophloëine geregistreerd.

Deze figuur vertoont, evenals de vorige, het beeld eener kameralternans.

Bij de kleine alternanssystolen plant de contractiegolf zich een eindje in de basis voort en stuit dan af op het overgebleven kamerdeel, dat nog refractair is en zich als een roodgekleurde hernia uitstulpt.

Gedurende de groote alternanssystolen zien we duidelijke R- en negatieve T-uitslagen.

Tijdens de eerste kleine alternanssystole vertoont de elektrische curve een insnijding, terwijl deze bij de andere kleine systolen ontbreekt.

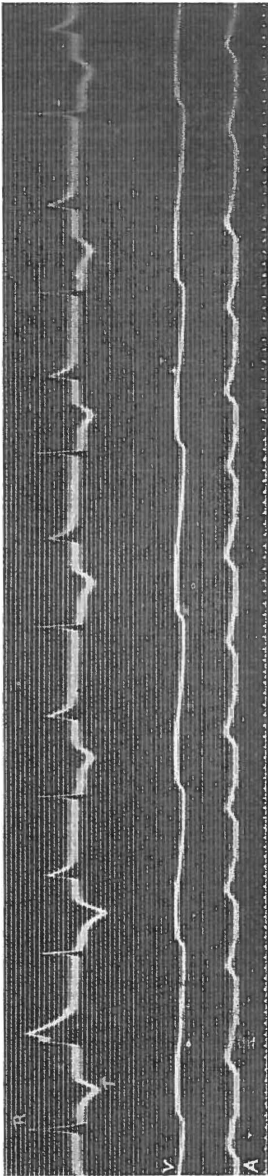


Fig. 47. 23 min. na injectie van 0.4 mgr. erythrophloëine zien we het beeld van een kameralternans. Tijd in 1/5 sec. Bij de kleine alternanssystolen, in de figuur aangeduid door een positieven, monofasischen uitslag, zag ik een hernia aan de kamerpunt.

Deze eerste kleine systolecurve is dus niet zuiver monofasisch.

De insnijding is het electrisch aequivalent van een geringe apicale negativiteit, d.w.z. zij duidt erop, dat toch nog een klein gedeelte van den apex tot contractie komt.

Bij de volgende monophasische curven contraheerde een veel

Fig. 48b.

Fig. 48a

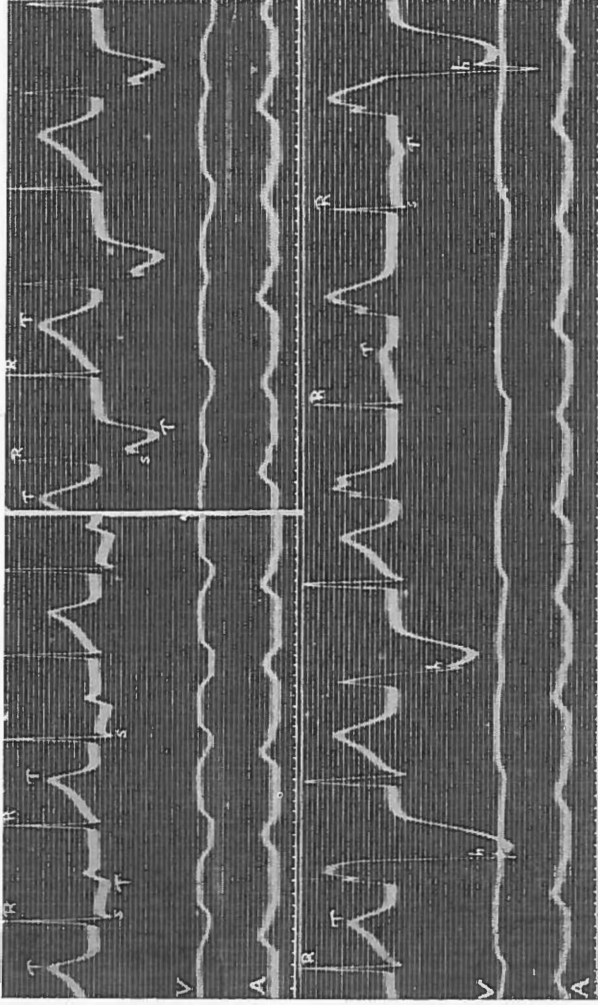


Fig. 48c.

De curven in fig. 48c werden 2 min. vóór die van fig. 47 geregistreerd. Tijd in 1/5 sec. We zien in één opname een in elkaar overgaan van twee verschillende vormen van kameralternans n.l. de vorm, waarbij de prikkelgeleiding alterneerend versneld en vertraagd wordt en de vorm, waarbij alterneerend een partiële asystolie optreedt.

kleiner gedeelte van de kamerspier (abortiefsystolen).

De apicale component van het kamerelectrogram zien we nu niet meer tot uiting komen.

De curven van fig. 48 (a, b en c) werden resp. 5, 4 en 2 minuten vóór die van fig. 47 geregistreerd.

Hierbij zien wij prachtig, welke veranderingen in den vorm van het kamerelectrogram kunnen optreden, wanneer de snelheid der prikkelgeleiding door de kamer afneemt.

Als uiting van een verlangzaming der prikkelgeleiding zijn reeds genoemd: het breeder worden van de basis van den R-uitslag; een verandering van den T-uitslag in negatieven zin; een dalen van de verbindingslijn tusschen den R-uitslag en den T-uitslag en een toename van den duur van het kamerelectrogram.

Beschouwen we fig. 48a, dan valt ons zoowel in de suspensie- als in de electrogramcurven op, dat er een alternans van de kamer bestaat.

Vervolgen wij deze alternanscurven één minuut later (fig. 48b), dan zien wij een duidelijke afname der prikkelgeleiding door de kamer gedurende de kleine alternanssystolen.

Tenslotte zien we twee minuten later, in fig. 48c twee verschillende vormen van kameralternans in elkaar overgaan n.l. de vorm, waarbij de prikkelgeleiding alterneerend versneld en vertraagd wordt (zie de eerste 4 systolen) en de vorm, waarbij alterneerend een partiële asystolie optreedt (zie de 5e, 6e, 7e en 8e systole).

De Boer beschrijft een dergelijke overgang van deze twee alternansvormen in elkander en wel bij een kikkerhart na ontbloeding en bij een kikkerhart na vergiftiging met digitalis.

In één opname is deze overgang echter nog niet gepubliceerd, zoodat ik in fig. 49 nogmaals curven weergeef, die 15 seconden na fig. 48c werden geregistreerd.

Op het negatief worden van den T-top, gedurende de + contractie van den kameralternans, wensch ik hierbij nog de aandacht te vestigen.

Aangezien de kamerpunt gedurende de — contracties inactief blijft, pulseert deze punt in het gehalveerde rythme. Gedurende de + contracties kunnen we dan een hypersystolie van de kamerpunt verwachten, waarbij dus de puntcontractie overweegt over de basiscontractie.

Dit blijkt uit de electrogramcurven, waarbij gedurende de

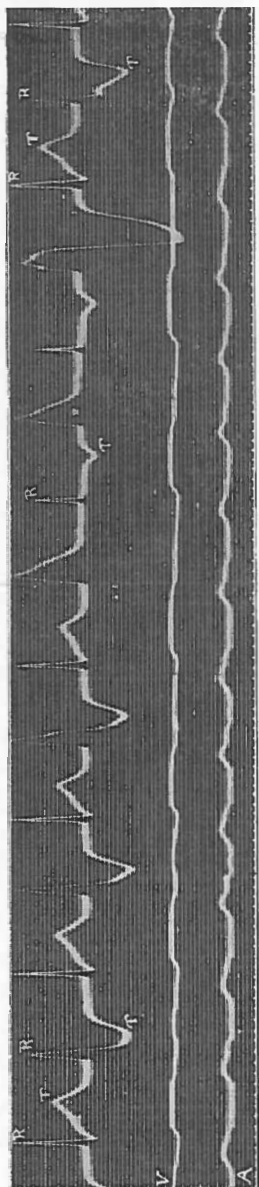


Fig. 49.
Deze curven zijn 15 seconden na die van fig. 48 geregistreerd. Tijd in 1/5 sec.
Zie voor een verklaring in den tekst.

+ contracties de T-uitslagen negatief zijn geworden.

Deze negatieve T-uitslagen kunnen voor een deel ook veroorzaakt worden door een vertraging van de prikkelgeleiding door de kamer.

Verder kunnen de monofasische curven der kleine alternanssystolen een grootere hoogte bereiken dan de R-uitslagen van de groote alternanssystolen (zie fig. 49).

Ook dit is geheel in overeenstemming met de interferentie-theorie.

Om nu evenals de Boer het bewijs te leveren, dat Lewis en zijn leerling Craib ten onrechte meenen, dat de interferentie theorie niet opgaat voor de indirecte afleiding, heb ik bij eenige experimenten het hart in situ gelaten en dus niet gesuspenderd.

Gelijktijdig kon ik nu zoowel de directe als indirecte afleiding toepassen.

Dat ik hierbij geen belangrijke verschillen kon vinden bij de, op beide wijzen verkregen electrogrammen, toonen de curven van fig. 50, die 5 min. na de curven van fig. 43 b, dus 65 min. na subcutane injectie van 0.7 mgr. erythrophlœine werden geregistreerd en waarbij een alternans van de kamer aanwezig was.

Gedurende de kleine alternanssystolen was een roodgekleurde hernia-achtige uitstulping aan de punt te zien.

De zuiver monofasische curven van deze figuur, welke een

grootere hoogte bereiken dan de diphasische (zoowel bij de directe

als bij de indirecte afleiding), zijn volgens de doublettheorie niet, daarentegen wel door de interferentietheorie te verklaren.

Volgens Lewis zou de richting der electrogramuitslagen bepaald worden door de richting, waarin de contractiegolf zich door de kamer voortplant. Bovendien zou de contractiegolf zich,

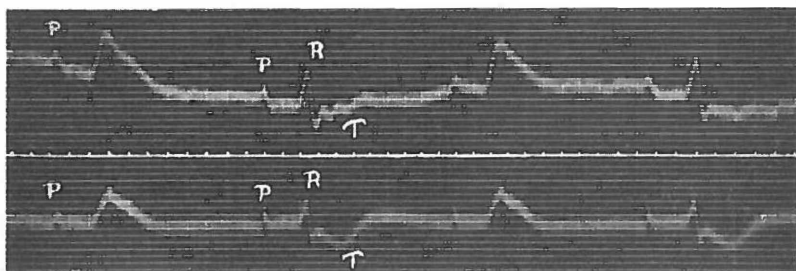


Fig. 50.

Registratie 65 min. na injectie van 0.7 mgr. erythrophlœine. Bovenste rij: indirecte afleiding. In beide afleidingen zien we monophasische curven afwisselen met diphasische. Er bestond een kameralternans, waarbij ik gedurende de kleine systolen een hernia-achtige uitstulping van de kamerpunt kon waarnemen. (Snaarspanning: 1 mV. gaf een uitslag van 2 mM.) Tijd in 1/5 sec.

vanaf het midden van de kamer door de oppervlakkige spierlaag, in twee richtingen voortplanten, n.l. omhoog naar de basis en omlaag naar de punt.

Volgens Craib plant zich, bij het binnentreden van de contractiegolf in de kamer, een „doublet”, bestaande uit een anode onmiddellijk gevolgd door een katode, langs den door Lewis aangegeven weg door de kamerspier voort. Hij noemt dit de „doublet of invasion”, waardoor het Q, R, S-complex ontstaat. Gaat dan, tegen het einde van de contractie van de kamerspier, de contractietoestand van de kamerspier terug, dan plant zich volgens hem een „doublet of retreat” door de kamerspier voort, die denzelfden weg volgt als de „doublet of invasion”. Bij deze laatste „doublet” zou dan de katode vooropgaan en onmiddellijk gevolgd worden door een anode.

Craib vermeldt, dat bij een reep geleidend weefsel alleen dan een monophasische curve mogelijk is, als o.a. slechts een dunne laag vloeistof het weefsel bedekt, dus als het in de lucht gesuspenderd is. Voorts zegt hij, dat de electrogramuitslagen, bij onveranderde snaarspanning, na plaatsing van de electrode op

3 à 4 mM. van de contraheerende kamerpunt, bijna geheel verdwenen zijn.

Indien dit juist zou zijn, dan zou gedurende de kleine alternanssystolen geen, of een zeer kleine electrogramuitslag moeten ontstaan, daar dan de hartelectrode op de inactieve kamerpunt staat.

In de electrogramcurven van fig. 50 echter ontstond, gedurende de kleine alternanssystolen, een veel grooter initiale uitslag dan gedurende de groote systolen.

De overeenkomst van de electrogramcurven, die zoowel bij directe- als bij de indirecte afleiding werden verkregen, wijst erop, dat de buikholte- en mondelectrode een overeenkomstige plaats innemen als de boezem- en de kamerpuntelectrode.

De R-uitslag in fig. 50 is dus niet de uitdrukking van een electro-positiviteit van de hartpunt, zooals Craib meent.

Immers, bij de kleine alternanssystolen in mijn experiment staat de hartelectrode op de punt, maar deze contraheert niet.

Hier kan het niet anders of de uitslag naar boven wordt veroorzaakt door een electro-negativiteit van de basis.

Gedurende de groote alternanssystolen zien we negatieve T-uitslagen met de grootste uitslag in de directe afleiding en in beide afleidingen vrij groote S-uitslagen.

Volgens de doublettheorie zouden we bij de monophasische curven, waarbij dus de apex niet contraheerde, verwachten, dat de contractiegolf alleen of grootendeels langs de buitenste spierlaag van het midden der kamer naar de basis omhoog gaat. Een S-uitslag, die wij in dat geval konden verwachten, ontstond er echter niet.

Bovendien zou men, de doublettheorie volgende, denken, dat bij de basale contracties de snaar in den 0-stand zou blijven, zoodra de geheele basis in den contractietoestand verkeerde, waarop men een nieuwen uitslag zou mogen verwachten als deze contractie teruggaat (retreat).

De langzame uitslag, die na de initiale spits in de monophasische curven van fig. 50 ontstaat, mag men ook niet beschouwen als een T-uitslag, ontstaan door een teruggaan van de contractie.

Volgens Lewis n.l. is bij de amphibiën en de reptiliën de T-uitslag tegengesteld gericht aan den laatsten initialen uitslag.

Bij aanwezigheid van een S-uitslag is de T-uitslag dus naar boven gericht en naar beneden gericht als de S-uitslag ontbreekt.

Dit geldt zeer zeker niet voor het kikkerhart, zooals onze figuur aantoont. In beide afleidingen hebben de initiale S- en de finale T-uitslagen dezelfde richting.

De door de Boer geleverde kritiek op de theorie van Lewis en Craib kon ik dus in de voorafgaande pagina's met mijn electrogramcurven, verkregen na vergiftiging van het kikkerhart met erythrophlœine, geheel bevestigen.

Wanneer wij nu de figuren 43 a en b en 50 met elkaar vergelijken (aangezien deze bij hetzelfde experiment achtereenvolgens werden opgenomen), dan zien wij duidelijk de drie kenmerken van een vertraging der prikkelgeleiding door de kamer, bij een kikkerhart na vergiftiging met erythrophlœine, optreden, n.l.:

- 1e een verbreeding van den R-uitslag,
- 2e een dalen van de verbindingslijn tusschen den R- en den T-uitslag,
- 3e een verandering van den T-uitslag in negatieven zin, welke factoren alle in beide afleidingen kunnen worden vastgesteld.

De curven van fig. 51 werden 30 min. na een injectie van 0.75 mgr. erythrophlœine in den dijlymphzak geregistreerd. De kamercontracties zijn genummerd van 1 tot en met 10.

In het begin van de figuur is het kamerrhythme gehalveerd met dien verstande, dat na elke groote kamersystole nog een abortiefsystole van de kamer optreedt.

Deze abortiefsystolen zijn aangeduid met de letter a en leveren een klein driehoekig electrogram op.

Bij de 1e, 3e, 6e en 9e kamersystole zag ik, bij inspectie, een zich langzaam voortplanten van den contractiegolf van de A-V-groef naar de punt. In overeenstemming hiermede laten de electrogrammen dan ook een sterk verlangzaamde prikkelgeleiding zien. De apicale component van het kamerelectrogram komt heelemaal achter de basale component aan, zoodat een diphasische stroomcurve ontstaat.

Bij de 2e, 5e, 8e en 10e kamersystole contraheerde een gedeelte van de basis, terwijl het overige kamerdeel als een roodgekleurde hernia uitzette. Dit zijn abortiefsystolen.

De 4e kamercontractie begon als een abortiefsystole. De contractiegolf stuitte op de, dan nog refractair zijnde, punt af.

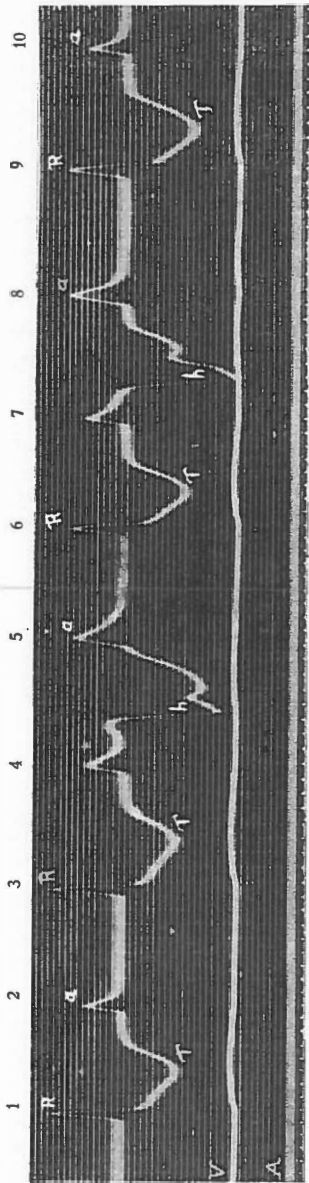


Fig. 51.

Deze curven zijn 30 min. na injectie van 0.75 mgr. erythrophloïne geregistreerd. We zien hier een voorbeeld van kameralternans, waarbij normale periodieke kamercontracties afwisselen, of met abortief-systolen, of met gefractioneerde systolen. Tijd in 1/5 sec.

basiscontractie naar de kamerpunt voortplant.

Tenslotte geven de curven van fig. 52 een voorbeeld van A-V-rhythme.

Zoolang de kamerbasis nu in den contractietoestand volhardt, kan volgens de Boer de contractiegolf zich nog verder voortplanten.

Na 0.4 seconde werd de kamerpunt weer prikkelbaar en plantte de contractiegolf zich dan ook naar de punt voort.

In het electrogram zien wij, dat de apicale component met een steile afdalende lijn begint.

De nog voortdurende negativiteit van de basis wordt, als een hak (h), uit de apicale component gesneden. We hebben hier dus een geval van een locale vertraging van de prikkelgeleiding.

Dergelijke gefractioneerde kamersystolen vormden den grondslag voor de theorie van de Boer over het kamerfibrilleeren.

In deze zelfde figuur zien wij bij de 7e kamersystole, dat de contractiegolf zich op een vroeger tijdstip van de basis naar de kamerpunt voortplant.

In éénzelfde opname hebben we hier dus curven, waarbij de contractiegolf zich op verschillende tijdstippen van de

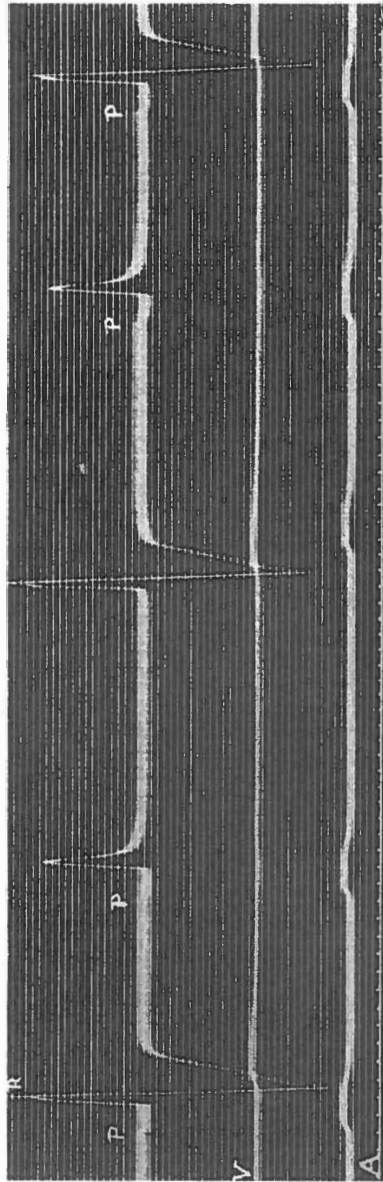


Fig. 52.

Registratie 32 min. na injectie van 0.7 mgr. erythrophloïne.
 Tijdens alternans van de kamer zien we één contractie in A-V-rhythme.
 Gedurende de kleine systolen bleef de kamer inactief.
 Tijd in 1/5 sec.

Wij hebben in het voorafgaande reeds vermeld, dat het A-V-rhythme spontaan kan optreden, wanneer de frequentie der hartslagen aanzienlijk is afgenomen.

Bij het experiment, waarvan fig. 52 een beeld geeft, injecteerde ik 0.7 mgr. erythrophlœine 32 min. vóór de registratie van deze curven. Toen ontstond er een kameralternans in een zeer langzaam slagtempo.

Gedurende de kleine systolen bleef de kamerpunt inactief, terwijl een gedeelte der basis in contractietoestand verkeerde. Daarna trad er plotseling een verlengde hartpauze op.

Gedurende deze lange pauze hebben de A-V-centra gelegenheid de rol van den „pacemaker” over te nemen.

Daarom treedt aan het einde der verlengde pauze het A-V-rhythme op. Dan is de boezemsystole alleen in het mechanogram duidelijk zichtbaar. Bij de eerstvolgende contractie is echter het normale rhythme weer aanwezig.

Dat het A-V-rhythme ook langeren tijd kan blijven bestaan, toonen de suspensiecurven van de figuren 29, 37 en 38 aan.

DE WERKING VAN ERYTHROPHLŒINE OP DE BLOEDVATEN VAN RANA ESCULENTA.

Met het, door Laewen gewijzigde doorstroomingspraeparaat van Trendelenburg, heb ik ruim 30 proeven genomen, om na te gaan of een vermeerderde bloedvulling van het hart in situ, soms door een periphere vasoconstrictie veroorzaakt kon worden.

Methodiek.

Een groote *Rana esculenta* werd gedecerebreerd, waarna de buikhuid, aan de ventrale zijde, in haar geheel werd verwijderd. Dan werd, uit de buikspieren, een rechthoekig gedeelte, dat de, in de mediaanlijn verloopende vena abdominalis bevatte, aan de craniale en laterale kanten opengeknipt, terwijl het caudale einde aan het bekken bevestigd bleef. Het losgeknipte deel, het z.g.n. „schortje”, werd nu caudaalwaarts omgeklapt, zoodat de doorgeknipte vena abdominalis over de symphysis kwam te liggen. Vervolgens werden onderbonden: de venen, die van de vena abdominalis naar de blaas loopen, de blaas, de cloaca en de venae renalis advehentes.

Alle onderbindingen werden boven de ligatuur doorgesneden en alle ingewanden, behalve de aorta abdominalis, werden verwijderd.

Het dier werd ter hoogte van de hartpunt middendoor geknipt en met een naald werd het onderste gedeelte van het ruggemerg gedestrueerd.

In de buikaorta werd een, met Ringer gevulde, glazen canule gebracht tot even vóór de plaats, waar de aorta zich splitst in de beide beenarterien.

Na inbinden van de canule in de buikaorta, werd deze met plasticine en spelden op de kikkerplank bevestigd.

Een met Ringer gevulde flesch van Mariotte werd, door een gummislang, met de canule in verbinding gebracht.

In de vena abdominalis werd geen canule gebracht, daar met behulp van eenige wollen draadjes, vlak onder de opening gelegd, een voldoende afvoer der doorstroomingsvloeistof werd verkregen.

De doorstroomingsvloeistof doorliep, via de buikaorta, het arteriële vaatstelsel en kon dan, via de veneuse vaten, tenslotte door de vena abdominalis het praeparaat weer verlaten.

Er werd voor gezorgd, dat de Ringer-oplossing gefiltreerd was en dat zich geen luchtbelletjes in de slang of canule bevonden.

Wanneer het aantal druppels, dat langs de wollen draadjes afvloeide, gedurende 10 min. constant bleef (plm. 40 druppels per minuut, waarbij doorstroomd werd onder een druk van plm. 25 cM. vloeistof), werd de erythrophlœineoplossing, door de gummislang heen, in de canule geïnjecteerd.

De injectie gaf een tijdelijke drukverhoging, waardoor het aantal druppels gedurende 1 à 2 minuten steeg.

Daarna ontstond een vermindering van het druppelaantal door de vasoconstrictorische werking der erythrophlœine.

Het bleek dat, zoowel vóór als na de injectie, het aantal druppels dat afvloeide per cm.³ constant was, zoodat de druppels, na de injectie, hun zelfde grootte hadden behouden.

De Ringer-oplossing was als volgt samengesteld:

NaCl, 6.5, KCl 0.1, CaCl₂ 0.2, NaHCO₃ 0.2 aqua dest. ad 1000.

Erythrophlœine bleek bij het praeparaat van Laewen-Trendelenburg een vaatvernauwende werking uit te oefenen.

Deze vasoconstrictie trad vrij snel op; bij gebruik van sterkere

concentraties dan die als drempelwaarde der vaatwerking van erythrophlœine beschouwd konden worden, daalde het aantal druppels reeds onmiddellijk na de injectie.

De volgende tabellen geven de uitkomsten van enkele experimenten weer:

Tabel III. Experiment No. 2.

11.30 uur 44 druppels per minuut.

11.32 „ 44 „ „ „

11.34 „ 44 „ „ „

11.36 „ 44 „ „ „

11.38 „ 44 „ „ „

11.40 „ 44 „ „ „

Injectie 1 cm.³ van erythrophlœine 5×10^{-3} mgr. per cm.³

11.42 uur 40 druppels per minuut.

11.44 „ 36 „ „ „

11.46 „ 30 „ „ „

11.48 „ 26 „ „ „

11.50 „ 25 „ „ „

11.52 „ 24 „ „ „

11.54 „ 24 „ „ „

11.56 „ 24 „ „ „

11.58 „ 26 „ „ „

12.— „ 24 „ „ „

12.02 „ 24 „ „ „

12.04 „ 26 „ „ „

12.06 „ 28 „ „ „

12.08 „ 30 „ „ „

12.10 „ 33 „ „ „

12.12 „ 35 „ „ „

12.14 „ 38 „ „ „

12.16 „ 38 „ „ „

12.18 „ 38 „ „ „

12.20 „ 39 „ „ „

12.22 „ 39 „ „ „

12.24 „ 40 „ „ „

12.26 „ 42 „ „ „

12.28 „ 41 „ „ „

12.30 „ 42 „ „ „

Deze getallen wijzen op een vasoconstrictorische werking.

Het druppelgetal benadert na de uitwerking langzaam de aanvangswaarde, hetgeen wijst op een zekere nawerking der erythrophlœine-injectie.

Dat deze nawerking ook na een herhaalde injectie blijft optreden, toonen ons de getallen uit tabel IV.

Hierbij werd driemaal erythrophlœine aan de doorstromingsvloeistof toegevoegd, telkens nadat het druppelgetal gedurende minstens 10 minuten op een constante waarde was blijven staan.

We zien, dat de vaten telkens weer op dezelfde wijze reageeren, n.l., dat het druppelaantal weer snel het aanvangsgetal nadert, hetgeen een bewijs mag zijn van een zeer geringe nawerking van deze erythrophlœine-injecties.

Dat er een nawerking bestaat, ook bij de kleinste effectieve concentraties, blijkt uit het verschil der druppelgetallen tijdens de drie stationnaire toestanden in dit experiment. (40 — 38 — 36 druppels per minuut).

Na 4 minuten is de werking telkens maximaal.

Tabel IV. Experiment No. 14.

3.31 uur 39 druppels per minuut.

3.33	„	40	„	„	„
3.35	„	39	„	„	„
3.37	„	40	„	„	„
3.39	„	40	„	„	„
3.41	„	40	„	„	„

Injectie 0.5 cm.³ erythrophlœine 2.5×10^{-6} mgr. per cm.³

3.42 uur 43 druppels per minuut.

3.44	„	32	„	„	„
3.46	„	27	„	„	„
3.48	„	29	„	„	„
3.50	„	32	„	„	„
3.52	„	35	„	„	„
3.54	„	37	„	„	„
3.56	„	38	„	„	„
3.58	„	38	„	„	„
4.—	„	38	„	„	„

4.02 uur 37 druppels per minuut.

4.04 „ 38 „ „ „

Injectie 0.5 cm.³ erythrophlœine 2.5×10^{-6} mgr. per cm.³

4.05 uur 40 druppels per minuut.

4.07 „ 36 „ „ „

4.09 „ 33 „ „ „

4.11 „ 35 „ „ „

4.13 „ 36 „ „ „

4.15 „ 36 „ „ „

4.17 „ 36 „ „ „

4.19 „ 36 „ „ „

4.29 „ 36 „ „ „

Injectie 0.5 cm.³ erythrophlœine 2.5×10^{-6} mgr. per cm.³

4.30 uur 38 druppels per minuut.

4.32 „ 34 „ „ „

4.34 „ 32 „ „ „

4.36 „ 32 „ „ „

4.38 „ 32 „ „ „

4.40 „ 33 „ „ „

4.42 „ 34 „ „ „

4.44 „ 35 „ „ „

4.46 „ 35 „ „ „

4.48 „ 35 „ „ „

4.50 „ 36 „ „ „

4.52 „ 36 „ „ „

4.58 „ 36 „ „ „

5.05 „ 37 „ „ „

Gedurende elke doorstrooming zag ik, na verloop van 2 uren, een sterke vochttophooping in de huidlymphzakken ontstaan, die klaarblijkelijk een comprimeerende werking uitoefende op de bloedvaten in het onderliggende weefsel, want het druppelaantal ging dan langzaam dalen.

Daarom gebruikte ik voor elke proef een versch praeparaat en doorstroomde niet langer dan 1.5 uur.

Wanneer er sterke oedeemvorming was, zag ik zelfs, bij injectie van hoge concentraties der erythrophlœine-oplossing, b.v. 1 mgr per cm.³ geen vasoconstrictie meer intreden.

Daarentegen had dan een injectie van 1 cm.³ adrenaline oplossing (1 op 1000) nog een duidelijk effect.

Tenslotte heb ik de minimale concentratie gezocht, waarbij nog een duidelijke vaatvernauwende werking optrad.

Hiertoe heb ik de erythrophlœine-oplossing telkens 10 maal verdund, totdat zij geen vasoconstrictie meer gaf.

De hoeveelheid, die ik van een bepaalde concentratie injecteerde, bedroeg steeds 0.5 cm.³

Experiment No. 14 is nu tevens een voorbeeld van de grenswaarde der giftwerking van erythrophlœine op de vaten, daar bij deze concentratie het druppelgetal steeds nog eenige punten daalde.

Als drempelwaarde der vaatwerking vond ik dus 0.5 cm.³ van 2.5×10^{-6} mgr. per cm.³ voor erythrophlœinum sulfuricum, dat is op 1 gram omgerekend, een concentratie van 1 : 800.000.000.

Na injectie van 0.5 cm.³ van 5×10^{-7} per cm.³ zag ik nooit eenig effect.

Vergelijken we nu mijn uitkomsten met de waarde die Vasiliev voor erythrophlœinum sulfuricum bij doorstrooming van geïsoleerde konijnenooren vond, n.l. 1 : 800.000 — 1 : 1000.000, dan blijkt dus, dat de vasoconstrictorische werking bij *Rana esculenta* 800—1000 maal zoo sterk is als bij het konijnenoor.

Op deze grootere gevoeligheid van bloedvaten van het koudbloedige dier, in tegenstelling met die van warmbloedige dieren, werd o.a. reeds door Matsushima en Kraft gewezen.

SAMENVATTING.

Van erythrophlœine werd een literatuuroverzicht gegeven bevattende: de geschiedenis en de botanie, de toxicologie en de therapeutische werking, de chemie en het gebruik als standaard testpraeparaat ter vergelijking van de sterkte der verschillende digitalisstoffen.

Eigen experimenten werden aan het hart van *Rana esculenta*, na een injectie van erythrophlœinum sulfuricum Merck in den dij-lymphzak verricht, waarbij de vergiftigingsverschijnselen volgens de methode der dubbele suspensie en electrocardiographisch werden bestudeerd.

Er werd gebruik gemaakt van den snaargalvanometer van Einthoven.

Aan het intoxicatiebeeld der kamer kon ik 3 stadia onderscheiden:

Eerste vergiftigingsstadium.

Na de subcutane injectie van erythrophlœine steeg de tonus van de kamerspier (fig. 1 en 2), trad een verlangzaming van het slagtempo op en werd het refractairstadium der kamerspier verlengd (tabel I pag. 30).

Dikwijls zag ik, gedurende de tonusverhooging, kameralternans spontaan optreden (fig. 1, 2, 10 en 15), terwijl steeds, gelijktijdig met de tonusverhooging, een toename der contractiliteit plaats vond (fig. 1 en 2).

In 11 experimenten werd het refractairstadium vóór en na de vergiftiging bepaald en vergroot bevonden, terwijl de elektrische prikkelbaarheid van de kamerspier afnam.

Kunstmatige kamer- en boezemsystolen (fig. 3 en 6), evenals kunstmatige kamerpauzen (fig. 3, 4 en 5), konden door applicatie van een extraprikkel tijdens de vergiftiging worden opgewekt.

Een geval van spontane extrasystolie werd eveneens geregistreerd (fig. 6).

Bij het toedienen van extraprikkel kon op een bepaald tijdstip der vergiftiging, een kunstmatig gehalveerd kamerrhythme worden onderhouden (fig. 5).

Wanneer het refractairstadium nog niet of weinig verlengd was, konden soms geïnterpoleerde systolen worden opgewekt (fig. 7 en 8).

In het stadium der tonusverhooging zagen we vaak spontaan kameralternans optreden. Een partiële asystolie veroorzaakte de kleine alternanssystolen (fig. 10).

Na een extraprikkel ontstonden soms gefractioneerde systolen (fig. 9). Het spontane optreden van deze gefractioneerde systolen werd gedurende een kameralternans waargenomen (fig. 11). Na een dergelijke systole kon het normale rythme weer tijdelijk ontstaan (fig. 10 en 11).

Een schroefvormige beweging der hernia, van de basis naar den apex, kon bij de gefractioneerde systolen worden vastgesteld.

Alternans kon ook ontstaan na applicatie van een extraprikkel (fig. 12), terwijl eveneens door een extraprikkel toe te dienen, kameralternans naar het normale rythme kon worden overgezet (fig. 13).

Niet alleen de kleine alternanssystolen, doch ook de groote konden worden veroorzaakt door contracties met partiële asystolie (fig. 14).

Perioden van inaequale hartwerkzaamheid deden zich in dit eerste stadium voor en hielden verband met den alternans (fig. 16 en 17).

Deze perioden ontstonden zoowel spontaan, als na een extraprikkel (fig. 18).

„Gehäufte” extrasystolie van de boezems en van de kamer kon, door applicatie van een extraprikkel aan de boezems, bij een niet vergiftigd hart worden opgewekt (fig. 19). Ook spontaan zagen we dezen vorm van extrasystolie, bij een niet vergiftigd hart, ontstaan (fig. 20).

De laatste vorm ontstond onder den invloed van een normalen sinusimpuls.

Een fibrilleeren van de kamer kon worden opgewekt door directe prikkeling van den ventrikel, onmiddellijk nadat het refractairstadium was afgelopen (fig. 21).

Gewezen werd op den samenhang van gefractioneerde systolen en fibrilleeren.

Tweede vergiftigingsstadium.

Gedurende dit stadium zagen wij het normale kamerrhythme op verschillende wijzen naar het gehalveerde rythme overgaan:

- a) plotseling (fig. 22); b) via alternans (fig. 25);
- c) via groepvorming (fig. 26).

Door een verlengde kamerpauze op te wekken, kon het normale rythme kunstmatig naar het gehalveerde worden overgezet (fig. 30 en 31).

Het gehalveerde kamerrhythme kon ik naar het normale overzetten, door in het midden der diastole een extraprikkel aan de basis ventriculi te appliceeren (fig. 32) of door tegen het einde van de kamerpauze aan de kamerbasis een extraprikkel toe te dienen (fig. 18).

In het eerste geval ontstond een kleine extrasystole met een kortdurend periodiek refractairstadium.

De eerstvolgende kamersystole was kleiner dan de systolen in het gehalveerde rythme en had dus eveneens een korter durend totaal-refractairstadium. Dientengevolge bereikte de eerstvolgende periodieke impuls de kamer na afloop van haar refractairstadium.

In het geval, waarbij tegen het einde van de kamerpauze een extraprikkel aan de kamerbasis werd toegediend, ontstond een extrasystole op een vroeger tijdstip dan waarop de eerstvolgende kamersystole zou zijn begonnen.

Dientengevolge vond de volgende periodieke impuls de kamer niet meer refractair, daar haar refractairstadium eveneens eerder geëindigd was.

De kamercontractie, die dan ontstond, duurde korter dan de contracties in het gehalveerde rythme, daar de voorafgaande pauze van korteren duur was dan bij het vorige rythme.

Het periodiek-refractairstadium was dus verkort en wel zoodanig, dat de duur van het totale refractairstadium kleiner was geworden dan één sinusperiode, waardoor het normale rythme ontstond.

De giftigheid van erythrophlœine werd dus bepaald door de verhouding, welke bestond tusschen den duur van het refractairstadium der kamer en den duur van één sinusperiode.

Wanneer het refractairstadium steeds meer in grootte ging toe-

nemen, kon het 3-1- en het 4-1-rhythme van de kamer ontstaan (fig. 23).

Stoornissen in het boezemrhythme traden eveneens vaak op. Evenals bij de kamer zagen wij plotseling een gehalveerd boezemrhythme ontstaan (fig. 24), dat even later spontaan en plotseling weer naar het normale rhythme overging.

Als overgang naar het gehalveerde boezemrhythme trad soms een bigeminie van de boezems op, waarbij op elke bigeminusslag een contractie van de kamer volgde (fig. 27).

Het gehalveerde boezem- en kamerrhythme kon overgaan in trigeminie, waarbij de middelste kamersystole kleiner was dan de beide andere (fig. 28).

Bij een langzaam slagtempo zag ik éénmaal het A-V-rhythme spontaan optreden, welk rhythme een overgang vormde naar bigeminie van de boezems en van de kamer (fig. 29).

Ik kon het gehalveerde kamerrhythme overzetten in trigeminie, door aan de basis ventriculi een extraprikkel te geven in het midden der diastole (fig. 33).

Het normale rhythme kon ik in trigeminie van de boezems en van de kamer overzetten, door aan de A-V-groeve een extraprikkel te appliceren (fig. 34).

Derde vergiftigingsstadium.

In dit laatste stadium der vergiftiging zag ik verschillende groepen van *Luciani* optreden.

Het aantal systolen van deze groepen en de duur van de pauzen tusschen deze groepen zijn niet constant (fig. 35).

Ik zag groepen, waarbij in de pauzen de boezems doorpulseerden (fig. 36) en groepen, waarbij in de pauzen zoowel de kamer als de boezems stilstonden (fig. 35).

Gedurende de groepen zag ik soms een verschillend rhythme van de boezems en van de kamer (fig. 36 en 38).

Eveneens kon ik het A-V-rhythme gedurende groepen van *Luciani* waarnemen (fig. 37 en 38).

Vaak traden gefractioneerde systolen op (fig. 38) en bij één experiment bestond partiële asystolie gedurende alle kleine kamercontracties (fig. 37).

Het geïsoleerde kikkerhart.

Aan den sinus venosus van het geïsoleerde kikkerhart werd een, door middel van een metronoom van Zimmermann te regelen, rythme opgedrongen, dat iets sneller was dan het eigen normale rythme.

Het hart werd met de, volgens van Ginkel, omgebogen canule van Symes, die in de vena cava inferior werd ingebonden, in het doorstrotingsapparaat van Noyons ingeschakeld en met Ringer-oplossing doorstroomd.

De werking van erythrophlœine en van een 10 % infusum digitalis (Ned. Pharmacopee) werd nagegaan, terwijl het slagtempo constant werd gehouden.

Een therapeutisch effect werd alleen bij hypodynamie harten gevonden (fig. 39a) en eveneens bij harten welke met calcium-vrije Ringer oplossing werden doorstroomd (fig. 41).

Tusschen de werking van erythrophlœine en digitalis werd een verschil gevonden. In tegenstelling met erythrophlœine deed digitalis ook bij normaal kloppende harten de contractiliteit toenemen (fig. 42).

In enkele experimenten zag ik, zonder dat een rythme werd opgedrongen, een golfvormig verloop der kamercurven aan de groepen van Luciani voorafgaan.

Dit werd verklaard door periodieke wisselingen in tonus en contractiliteit der kamerspier. Gedurende deze schommelingen trad arhythmie op (fig. 40a en b).

Electrocardiogrammen.

De volgende veranderingen in het electrocardiogram kon ik, na de vergiftiging, vaststellen:

- 1e Een verlenging van den duur van het P-R-interval (tabel II pag 87);
- 2e een verandering van den T-uitslag in negatieven zin (fig. 43);
- 3e een verbredening van den R-uitslag (fig. 43);
- 4e een dalen der verbindingslijn tusschen den R- en den T top (fig. 43).

Na een verlengde kamerpauze verbeterde de prikkelgeleiding (fig. 44).

Bij een opname gedurende kameralternans zag ik bij de kleine alternanssystolen een hernia-achtige dilatatie der basis ventriculi, welke bij sommige systolen schroefvormig van de basis naar den apex ging circuleeren (fig. 45 en 46).

Gedurende het circuleeren van de prikkelgolf vond een gefractioneerde kamersystole plaats, terwijl de overige kleine alternanscontracties op partiële asystolie berustten (fig. 45 en 46).

Soms waren de actiestroomcurven gedurende de kleine alternanssystolen zuiver monofasisch, soms hadden deze curven een insnijding van boven (fig. 47).

Een in elkaar overgaan van twee verschillende vormen van kameralternans kon worden vastgesteld n.l., de vorm waarbij de prikkelgeleiding alterneerend versneld en vertraagd werd en de vorm waarbij alterneerend een partiële asystolie optrad (fig. 48c en 49).

Een dergelijk in elkaar overgaan van twee vormen van kameralternans in één opname werd tot nog toe in de literatuur niet vermeld.

Tegen de meeningen van Lewis en Craib, — dat de interferentietheorie niet geldt voor de indirecte afleiding — pleitten electrocardiogrammen, waarbij gelijktijdig zoowel de directe als ook de indirecte afleiding was gebruikt en waarbij geen verschil in de actiestroomcurven werd gevonden (fig. 50).

Nog één vorm van kameralternans werd beschreven, waarbij contracties met sterk verlangzaamde prikkelgeleiding afwisselden met gefractioneerde systolen of contracties met partiële asystolie (fig. 51).

Tenslotte registreerde ik een geval van A-V-rhythme gedurende den alternans van de kamer (fig. 52).

Het praeparaat van Laewen-Trendelenburg.

Erythrophlœine vertoonde een vasoconstrictorische werking op de bloedvaten van *Rana esculenta*.

Als diempelwaarde der vaatvernauwende werking werd een concentratie van 1 : 800.000.000 gevonden.

Een zekere nawerking kon worden vastgesteld.

SUMMARY.

A synopsis has been given of the literature on erythrophœin, its history and botany, toxicology and therapeutical action, its chemistry and use as a standard testpreparation for comparing the strength of the various digitalis substances.

Personal experiments were made on the heart of *Rana esculenta*, after subcutaneous injection of the erythrophlœinum sulfuricum Merck, and the symptoms of intoxication were then studied by the double suspension method and electrocardiographically.

The Einthoven stringgalvanometer was employed.

In the intoxication of the ventricle I could distinguish three stages:

First stage of intoxication.

After subcutaneous injection of erythrophlœin there was an increase of the tone of the ventricular muscle (figs. 1 and 2), a decrease of the rate of pulsation and the duration of the refractory stage increased (table I, on page 30).

Often during the tone-heightening ventricular alternation presented itself spontaneously (figs. 1, 2, 10 and 15), whereas always together with the tone-heightening, a simultaneous increase of the contractibility occurred (figs. 1 and 2).

In 11 experiments the refractory stage was determined before and after the intoxication and found to be increased, whereas the electrical excitability of the ventricular muscle decreased.

Artificial ventricular and auricular beats (figs. 3 and 6) just as artificial ventricular intervals (figs. 3, 4 and 5), could be produced by means of an extra stimulus during the poisoning.

In one case a spontaneous extrasystole was registered (fig. 6).

By giving extra stimuli at a definite moment of the intoxication an artificial halved ventricular rhythm could be excited and maintained (fig. 5).

When the duration of the refractory stage was not yet or only slightly lengthened, interpolated systoles could sometimes be excited (figs. 7 and 8).

In the stage of the tone-heightening we often saw the spontaneous occurrence of ventricular alternation (fig. 10).

A partial asystolia caused the small alternation systoles.

After an extra stimulus fractionated systoles sometimes occurred (fig. 9).

The spontaneous occurrence of these fractionated systoles was observed during a ventricular alternation (fig. 11).

After such a systole the normal rhythm could return temporarily (figs. 10 and 11).

A spiral movement of the hernia from the base to the apex was observed during the fractionated systoles.

Alternation could also be caused after application of an extra stimulus (fig. 12), whereas in the same way by giving an extra stimulus, ventricular alternation could be transformed into the normal rate of pulsation (fig. 13).

In one experiment not only the small alternation systoles, but also the large ones were found to be contractions with partial asystolia (fig. 14).

Periodically unequal cardiac activity occurred in this first stage and was connected with the alternation (figs. 16 and 17).

These periods arose both spontaneously and after an extra stimulus (fig. 18).

Recurring extra systoles of the auricles and of the ventricle could be produced in an unintoxicated heart, when an extra stimulus of the auricles was applied (fig. 19). This form of extra-systolia was also found to arise spontaneously in an unintoxicated heart (fig. 20), that is to say under the influence of a normal sinus impulse.

Ventricular fibrillation could be produced by applying an extra stimulus to the ventricle immediately after the refractory stage was over (fig. 21).

Attention was drawn to the relation between fractionated systoles and fibrillation of the ventricle.

Second stage of intoxication.

During this stage we saw a transition from the normal into the halved rhythm in various ways:

a) Suddenly (fig. 22); b) via alternation (fig. 25); c) via group formation (fig. 26).

By producing a prolonged ventricular interval, the normal rhythm could be transformed into the halved rhythm (figs. 30 and 31).

I succeeded in transforming the halved ventricular rhythm into the normal, by applying an extra stimulus to the basis ventriculi in the middle of the diastole (fig. 32) or towards the end of the ventricular pause (fig. 18).

In the first case a small extrasystole with a short periodically refractory stage was produced. The next ventricular systole was smaller than the systoles of the halved rhythm and so there was a shorter total refractory stage.

Consequently the next periodical impulse found the ventricle at the conclusion of the refractory stage.

In the case, where towards the end of the ventricular pause an extra stimulus was applied to the base of the ventricle, an extrasystole occurred at an earlier moment than the next ventricular systole would have begun.

Consequently the next periodical impulse found the ventricle no longer in a refractory stage, as this had also ended at an earlier moment.

The ventricular contraction which occurred, was shorter than the contractions in the halved rhythm because the preceding pause was shorter than during the last rhythm.

So the periodical refractory stage was shortened and in such a manner that the duration of the total refractory stage had become smaller than one sinus-period, through which the normal rhythm occurred.

The poisonousness of erythrophlœin therefore was determined by the relation existing between the duration of the refractory stage of the ventricle and the duration of one sinus-period.

If the refractory stage had been increasing, the 3—1 and the 4—1 ventricular rhythm might occur (fig. 23).

Disorders of the auricular rhythm were also frequently observed.

An auricular halved rhythm suddenly occurred (fig. 24), returning later on to the normal rhythm.

As a transition into the auricular halved rhythm, sometimes a

bigemina of the auricles occurred, each bigeminous beat being followed by a contraction of the ventricle (fig. 27).

The auricular — and ventricular halved rhythm could change into trigemina, where the second ventricular systole was smaller than the two others (fig. 28).

At one time when the rate of pulsation was slow I saw A-V-rhythm occur spontaneously, forming a transition to the bigemina of the auricles and the ventricle (fig. 29).

It was found possible to transform the ventricular halved rhythm into the trigemina by applying an extra stimulus to the basis ventriculi in the middle of the diastole (fig. 33).

The normal rhythm could be transformed into the trigemina of the auricles and the ventricle by giving an extra stimulus to the A-V-groove (fig. 34).

Third stage of intoxication.

In this stage various groups of *Luciani* occurred.

The number of systoles of these groups and the duration of the intervals between those groups are not constant (fig. 35). Groups were seen, in which during the pauses the auricles continued to pulsate (fig. 36) and groups in which during the pauses both the ventricle and the auricles were inactive (fig. 35).

During the groups I sometimes noticed a different rhythm of the auricles and of the ventricle (figs. 36 and 38).

The A-V-rhythm was also observed during groups of *Luciani* (figs. 37 and 38).

Fractionated systoles often occurred (figs. 37 and 38) and in one experiment partial asystolia was observed during all the small ventricular systoles (fig. 37).

The isolated frog's heart.

A rhythm regulated by means of a Zimmermann metronome was forced upon the sinus venosus of the isolated frog's heart, so that the artificial rhythm was slightly faster than the normal one.

The heart with the upwardly bent canula of Symes (as van Ginkel has described) which was fixed to the vena cava inferior.

was inserted in the apparatus of Noyons and perfused with Ringer solution.

The action of erythrophlœin and 10 % infusum digitalis (Nederlandsche Pharmacopee) was tested, the rate of pulsation being kept constant.

Only in the case of hypodynamical hearts we found a therapeutic effect (fig. 39a), likewise in the case of hearts perfused with calcium-free Ringer solution (fig. 41).

Between the action of erythrophlœin and digitalis some difference was found. As contrasted with erythrophlœin an addition of digitalis to the Ringer solution increased the contractility, even with normally beating hearts (fig. 42).

In some experiments, where a rhythm was not forced, I saw ventricular curves of which the height increased and decreased preceding the Luciani groups.

This is explained by periodical variations of tone and contractility of the ventricular muscle.

During these oscillations an arrhythmia occurred (figs. 40a and b).

Electrocardiograms.

The following transformations of the electrocardiogram we were able to observe in the course of the intoxication:

- 1) a prolongation of the duration of the P-R-interval (table II p. (87);
- 2) a transformation of the T-oscillation into a negative direction (fig. 43);
- 3) a broadening of the R-oscillation (fig. 43);
- 4) a fall in the connecting line between the R- and the T-oscillation (fig. 43).

After a prolonged ventricular pause the propagation of the excitation wave improved (fig. 44).

On a photo taken of ventricular alternation I noticed during the small alternation-systoles a hernia-like dilatation of the base of the ventricle, some of which moving spirally from the base to the apex (figs. 45 and 46).

During the circulation of the excitation-wave a fractionated

systole of the ventricle occurred, the other small alternation-systoles resting on partial asystolia (figs. 45 and 46).

Sometimes the action-current curves during the small alternation-systoles were purely monophasic, sometimes these curves had an indentation from above (fig. 47).

I observed a variation between two different forms of ventricular alternation, viz., one form arising from an alternate acceleration and retardation of the excitation-wave and a form due to partial asystolia (figs. 48c and 49).

This interchange of forms of ventricular alternation in one row of curves has up to this time not been mentioned in literature.

Militating against the opinions of Lewis and Craib, — that the interference-theory doesn't apply to the indirect diversion — are electrocardiograms with simultaneously direct and indirect diversions. No difference was found between the action-current curves (fig. 50).

One more form of ventricular alternation, has been described in which systoles with strongly retarded excitation-wave varied with fractionated systoles or systoles with partial asystolia (fig. 51).

Finally we were able to register a case of A-V-rhythm during the alternation of the ventricle (fig. 52).

The Laewen-Trendelenburg preparation.

Erythrophlœin induced a vasoconstrictorial action on the blood-vessels of *Rana esculenta*.

It was found that the liminal value of the vesselconstricting effect was a concentration of 1:800.000.000.

A certain constricting after-effect could be ascertained.

ZUSAMMENFASSUNG.

Von Erythrophlœin wurde eine Literaturübersicht gegeben über ihre Geschichte und Botanik, die Toxikologie und therapeutische Wirkung, die Chemie und den Gebrauch als Standardtestpräparat zur Vergleichung der Wirkungsstärke von verschiedenen Digitaliskörpern.

Eigene Experimente wurden am Herzen von *Rana esculenta*, nach Einspritzung von Erythrophlœinum sulfuricum Merck unter die Schenkelhaut angestellt, wobei ich die Vergiftungserscheinungen, sowohl mittels Anwendung der Methode der doppelten Suspension als auch elektrokardiographisch studiert habe.

Das Saitengalvanometer Einthovens wurde benutzt. Am Intoxikationsbild der Kammer konnte ich drei Stadien unterscheiden:

Erstes Vergiftungsstadium.

Nach der subkutanen Injektion von Erythrophlœin trat eine Tonuserhöhung des Kammermuskels ein (Abb. 1 und 2), die Schlagfrequenz sank und die Dauer des Refraktärstadiums nahm zu (Tabelle I, S 30).

Oft sah ich, während der Erhöhung des Tonus, spontanes Auftreten von Kammeralternans (Abb. 1, 2, 10 und 15), während immer, gleichzeitig mit der Erhöhung des Tonus, die Kontraktilität zunahm (Abb. 1 und 2).

In 11 Experimenten wurde die Dauer der Refraktärperiode vor und nach der Vergiftung bestimmt, und wurde eine Zunahme festgestellt, während die elektrische Erregbarkeit des Kammermuskels abnahm.

Während der Vergiftung entstanden mittels Extrareizung der Basis ventriculi oder der Vorhöfe, sowohl Extrasystole der Kammer oder der Vorhöfe (Abb. 3 und 6) als auch Extrakammerpausen (Abb. 3, 4 und 5).

Spontanes Auftreten von Extrasystolie wurde ebenfalls registriert (Abb. 6).

Durch Anwendung eines Extrareizes konnte in einem bestimmten Zeitpunkt der Vergiftung ein künstlich halbierter Kammerrhythmus ausgelöst werden (Abb. 5).

Vor der Verlängerung des Refraktärstadiums oder bei nur gerin-

gen Zunahme desselben, entstanden mitunter interpolierte Systole (Abb. 7 und 8).

In dem Stadium der Tonuserhöhung sahen wir oft Kammeralternans spontan auftreten.

Eine partielle Asystolie verursachte die kleinen Alternanssystolen (Abb. 10).

Nach einem Extrareiz konnten bisweilen fraktionierte Systolen entstehen (Abb. 9).

Das spontane Auftreten dieser fraktionierten Systolen wurde während eines Kammeralternans wahrgenommen (Abb. 11).

Nach derartiger Systole konnte der normale Rhythmus wieder vorübergehend entstehen (Abb. 10 und 11).

Eine schraubenförmige Bewegung der hernienartigen Hervorwölbung von der Basis nach der Spitze konnte bei den fraktionierten Systolen festgestellt werden. Alternans konnte auch entstehen nach Applizierung eines Extrareizes (Abb. 12); ebenso konnte Kammeralternans, durch Verabfolgung eines Extrareizes, in den normalen Rhythmus verwandelt werden (Abb. 13).

Nicht nur die kleinen Alternanssystolen, sondern auch die grossen konnten durch Kontraktionen mit teilweiser Asystolie verursacht werden (Abb. 14).

Periodisch inäquale Herztätigkeit sahen wir in diesem Stadium entstehen und es wurde auf die Verwandtschaft mit dem Alternans hingewiesen (Abb. 16 und 17).

Diese Perioden entstanden sowohl spontan wie auch nach einem Extrareiz (Abb. 18).

Gehäufte Extrasystolie der Vorhöfe und der Kammer konnte durch Applizierung eines Extrareizes an die Vorhöfe bei einem nicht vergifteten Herzen erzeugt werden (Abb. 19).

Auch spontan sahen wir diese Form der Extrasystolie bei einem nicht vergifteten Herzen entstehen (Abb. 20).

Letztgenannte Form entstand unter Einfluss eines normalen Sinusimpulses.

Kammerflimmern konnte erzeugt werden durch direkte Reizung der Kammer unmittelbar nach Ablauf des Refraktärstadiums (Abb. 21).

Es wurde auf den Zusammenhang zwischen der fraktionierten Systolen und dem Flimmern hingewiesen.

Zweites Vergiftungsstadium.

Während dieses Stadiums sahen wir den normalen Kammerrhythmus auf verschiedene Weisen in den halbierten Rhythmus übergehen:

- a) plötzlich (Abb. 22); b. über den Alternans (Abb. 25);
- c) über die Gruppenbildung (Abb. 26).

Indem ich eine verlängerte Kammerpause einführte konnte der normale Rhythmus künstlich in den halbierten verwandelt werden (Abb. 30 und 31).

Den halbierten Kammerrhythmus konnte ich in den normalen überführen, durch Applizierung eines Extrareizes an der Kammerbasis in der Mitte der Diastole (Abb. 32) oder durch Applizierung eines Extrareizes an der Kammerbasis am Ende der Kammerpause (Abb. 18).

Im ersten Fall entstand eine kleine Extrasystole mit einem kurz-dauernden periodischen Refraktärstadium.

Die hiernach auftretende Kammersystole war kleiner als die Systolen im halbierten Rhythmus und hatte also gleichfalls ein Refraktärstadium von kürzerer Dauer. Infolgedessen erreichte der nächste periodische Sinusimpuls die Kammer nach Ablauf ihres Refraktärstadiums.

In dem Fall, wo am Ende der Kammerpause ein Extrareiz an der Kammerbasis appliziert wurde, entstand eine Extrasystole in einem früheren Zeitpunkt als wo die nächste Kammersystole angefangen hätte.

Infolgedessen fand der nächste periodische Impuls die Kammer nicht mehr refraktär, da ihr Refraktärstadium gleichfalls eher beendet war.

Die Kammerkontraktion, welche danach entstand, dauerte kürzer als die Kontraktionen in dem halbierten Rhythmus, da die vorangehende Pause kürzer dauerte als bei dem vorigen Rhythmus.

Das periodische Refraktärstadium war also verkürzt worden und zwar dermaszen, dasz die Dauer des totalen Refraktärstadiums kleiner geworden was als e i n e Sinusperiode, wodurch der normale Rhythmus entstand.

Die giftige Wirkung des Erythrophlœins wurde also bestimmt durch das Verhältnis, das zwischen der Dauer des Refraktär-

stadiums der Kammer und der Dauer einer Sinusperiode existierte.

Wenn die Verlängerung des Refraktärstadiums immer größer wurde, konnte der 3-1 und der 4-1 Rhythmus der Kammer entstehen (Abb. 23).

Störungen in dem Rhythmus der Vorhöfe kamen auch oft vor.

Ebenso wie bei der Kammer sahen wir die Halbierung des Vorhofsrhythmus plötzlich entstehen (Abb. 24) und bald spontan und auf einmal wieder in den normalen Rhythmus übergehen.

Als Zwischenstadium stellte sich bisweilen eine Bigeminie der Vorhöfe ein, wobei jedem Bigeminusschlage eine Kontraktion der Kammer folgte (Abb. 27).

Der halbierte Rhythmus der Kammer und Vorhöfe konnte in Trigeminie übergehen, wobei die mittelste Kammersystole kleiner war als die beiden anderen (Abb. 28).

Bei einer niedrigen Schlagfrequenz sah ich einmahl den A-V-Rhythmus spontan entstehen, der einen Übergang in eine Bigeminie der Vorhöfe und der Kammer bildete (Abb. 29).

Ich konnte den halbierten Kammerrhythmus in eine Kammertrigeminie überführen durch Verabfolgung eines Extrareizes an der Kammerbasis in der Mitte der Diastole (Abb. 33).

Den normalen Rhythmus konnte ich in Trigeminie der Vorhöfe und der Kammer verwandeln, durch Applizierung eines Extrareizes an der A-V-Furche (Abb. 34).

Drittes Vergiftungsstadium.

In diesem letzten Stadium sah ich das Auftreten verschiedener Lucianischen Gruppen.

Die Zahl der Systolen dieser Gruppen und die Dauer der Pausen zwischen diesen Gruppen sind inkonstant (Abb. 35).

Ich sah Gruppen, bei denen während der Pausen die Vorhöfe weiterpulsierten (Abb. 36) und Gruppen, bei denen während der Pausen sowohl die Kammer als auch die Vorhöfe stillstanden (Abb. 35). Während der Gruppen sah ich bisweilen einen verschiedenen Rhythmus der Vorhöfe und der Kammer (Abb. 36 und 38).

Gleichfalls wurde der A-V-Rhythmus während der Lucianischen Gruppen festgestellt (Abb. 37 und 38).

Fraktionierte Systolen kamen oft vor (Abb. 38) und bei einem Experimente bestand teilweise Asystolie während sämtlicher kleiner Kammerkontraktionen (Abb. 37).

Das isoliertes Froschherz.

Dem Sinus venosus des isolierten Froschherzes wurde ein Rhythmus aufgezwungen mittels einer Zimmermannschen Kontaktuhr. Dieser aufgezwungene rhythmische Reiz war etwas rascher als der dem Herzen ursprünglich eigene.

Das Herz wurde mit einer nach van Ginkel modifizierten Symessche Kanüle, (die Modifikation war derartig, dasz die Spitze umgebogen wurde, sodasz dieselbe nach oben gerichtet war) die in die Vena cava inferior eingeführt wurde, mittels des Noyonsschen Durchströmungsapparates, mit Ringer-Lösung durchströmt.

Die Wirkung von Erythrophlœin und eines 10 proz. Digitalis-infusus (Niederl. Pharmakopœe) wurde geprüft, während die Schlagfrequenz konstant gehalten wurde.

Ein therapeutischer Effekt wurde nur bei hypodynamischen Herzen gefunden (Abb. 39a) und ebenfalls bei Herzen, welche mit Ca-freiem Ringer durchspült wurden (Abb. 41).

Als ich die Wirkung von Erythrophlœinum mit derjenigen des Digitalis-infuses verglich, ergab sich ein Unterschied.

Im Gegensatz zu Erythrophlœin trat mit Digitalis auch bei normal pulsierenden Herzen eine Zunahme der Kontraktilität auf (Abb. 42).

In einigen Experimenten sah ich, dasz ohne aufgezwungenen Rhythmus ein wellenartiger Verlauf der Kammerkurven den Lucianischen Gruppen voranging.

Diese Kurven wurden erklärt durch periodische Schwankungen in dem Tonus und der Kontraktilität des Kammermuskels. Während dieser Schwankungen trat Arrhythmie auf (Abb. 40a und b).

Elektrokardiogrammen.

Folgende Veränderungen im Elektrokardiogramm konnte ich nach der Vergiftung feststellen:

- 1) Eine Verlängerung der Dauer des P-R-Intervalls (Tabelle II, Seite 87);
- 2) eine Veränderung des T-Ausschlags in negativen Sinne (Abb. 43);
- 3) ein Breiterwerden des R-Ausschlages (Abb. 43);
- 4) ein Sinken der Verbindungslinie zwischen dem R- und dem T-Ausschlag (Abb. 43).

Nach einer verlängerten Kammerpause hatte sich die Reizleitung gebessert (Abb. 44).

Bei einer Aufnahme während Kammeralternans sah ich bei den kleinen Alternanssystolen eine hernienartige Ausstülpung der Basis ventriculi, die vereinzelt schraubenförmig von der Basis nach dem Apex zirkulierten (Abb. 45 und 46). Während des Zirkulierens der Kontraktionswelle hatte eine fraktionierte Kammer systole stattgefunden, während die übrigen kleinen Alternanskontraktionen auf teilweise Asystolie zurückzuführen waren (Abb. 45 und 46).

Bald waren die Aktionstromkurven während der kleinen Alternanssystolen rein monophasisch, bald hatten diese Kurven oben einen Einschnitt (Abb. 47).

Ein in einander Übergehen zweier verschiedener Formen von Kammeralternans konnte festgestellt werden, nämlich der Form wobei die Reizleitung alternierend beschleunigt und verlangsamt wurde und der Form wobei alternierend eine teilweise Asystolie auftrat (Abb. 48c und 49).

Dieses in einander Übergehen der zwei verschiedenen Formen von Kammeralternans in einer Aufnahme wurde in der bisherigen Literatur nicht erwähnt.

Den Meinungen von Lewis und Craib — dass die Interferenztheorie nicht zutrifft für die indirekte Ableitung — widersprachen Elektrogramme bei denen gleichzeitig sowohl die direkte wie auch die indirekte Ableitung angewandt worden war und wobei kein Unterschied in den Aktionstromkurven gefunden wurde (Abb. 50).

Noch eine Form von Kammeralternans wurde beschrieben, bei der Kontraktionen mit stark verzögerter Reizleitung abwechselten mit fraktionierten Systolen oder Kontraktionen mit teilweiser Asystolie (Abb. 51).

Schließlich registrierte ich einen Fall von A-V-Rhythmus während eines Kammeralternans (Abb. 52).

Das Präparat von Laewen—Trendelenburg.

Erythrophlœin zeigte eine vasokonstriktorische Wirkung auf Blutgefäße von *Rana esculenta*.

Als Schwellenwert der gefäßverengenden Wirkung wurde eine Konzentration von 1 : 800.000.000 gefunden.

Eine gewisse kontrahierende Nachwirkung konnte festgestellt werden.

LITERATUUR.

- Abderhalden, E.: Handb. d. biol. Arbeitsmeth., Abt IV, T 7, H 8, p. 1493, 1496 (1928).
- Arends, G. u. Keller: Neue Arzneimitt. u. Pharm. Spez., Aufl. 5. (1919).
- Attinger, E.: Zeitschr. f. Kreisl., Jahrg. 24, p. 97 (1932).
- Aubréville, A.: La flore forestière de la côte d'ivoire, T 1, p. 270 (1936).
- Baljet, H.: Schweiz. Apoth. Ztg. Lvi 71, p. 84 (1918).
Pharmac. Weekblad p. 457 (1918).
- Barell, E. C.: Festschrift Hoffman—La Roche, p. 245 (1936).
- Bijlsma, U. G.: Elem. Geneesm., p. 120 (1937).
- Boer, S. de: Zentralblatt f. Physiol. 30, p. 503 (1915).
Ned. Tijdschr. v. Gen. 1, p. 1185 (1915).
Zeitschr. f. Biol. 65, p. 428 (1915).
Quarterly Journ. of experimental. Physiol. 10, p. 383 (1917).
Arch. Néerl. de Physiol. T 1, p. 79, 271, 502 (1917).
Arch. Néerl. de Physiol. T 3, p. 90 (1918).
Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 173, p. 78 (1918).
Ned. Tijdschr. v. Geneesk. B, p. 362, 993 (1918).
Ned. Tijdschr. v. Geneesk. A, no. 11, 21 (1920).
Pflügers Arch. 178, p. 1 (1920).
Pflügers Arch. 187, p. 283 (1921).
Americ. Journ. of Physiol. 57, p. 179, 189 (1921).
Pflügers Arch. 192, p. 183 (1921).
Journ. of Physiology 54, p. 400, 410 (1921).
Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. 94, p. 314 (1922).
Ergebnisse der Physiologie 21, p. 1 (1923).
Americ. Journ. of Physiol. 74, p. 167 (1925).
Pflügers Arch. 220, p. 220 (1928).
Zeitschr. f. d. ges. exp. Medizin 83, p. 1 (1932).
Zeitschr. f. Kreislaufforsch. Jhrg. 24, p. 575 (1932).
- Boer, S. de und Spanhoff, R. W. Zeitschr. f. d. ges. exp. Medizin 89, p. 267 (1933).
- Boer, S. de: Arch. int. de Pharmacodyn. et de Ther. Vol. 46, p. 477 (1933).

- Geneesk. bladen 33e Reeks, p. 63 (1935).
 Zeitschr. f. Kreislaufforsch., Jhrg. 27. p. 155 (1935).
 De patholog., physiol. en pharmac. v. .d. onregelm. hartslog
 (met uitgebreid literatuuroverzicht) (1935).
 Ned. Tijdschr. v. Geneesk. Dl. II, p. 1759 (1935).
 Bomfleur, W.: Diss. Pharm. Inst. Münster i. W. (1934).
 Brandt: Therap. Monatsh., p. 286 (1888).
 Brown, R.: Obs. on the herbarium coll. in the vicinity of the
 Congo, London (1818).
 Brunton, T. L. and Pyre, W.: Phil. trans. of the Roy. soc.
 Bd. 167, p. 627 (1876).
 St. Bartholom. Hospit. Rep. 12, p. 125 (1876).
 Med. Press. et Circ. XXVI, p. 79, 99 (1878).
 Burdon Sanderson, J. and Page, F.: J. of Physiol. 2,
 p. 384 (1880).
 Chen, K. K. and Chen, A. L.: J. of Pharmacol. 49, p. 561
 (1933).
 Arch. Intern. Pharmacodyn. 47, p. 297 (1934).
 J. of Biol. Chem. 105, p. 231 (1934).
 Chen, K. K. and Chen, A. L. a. Anderson, R. C.: J. Americ.
 Pharmaceut. Assoc. 25, p. 579 (1936).
 J. of Pharmacol. 43, p. 13 (1931).
 Chief Native Commissioner, Natal: File C. N. C.
 2502/17.
 Corre et Lejanne: Résumé de la mat. méd. et toxic. colon.
 (1887).
 Craib: Med. Res. Counc. Spec. rep. Series 147 (1930).
 Crespi: Bollettino della Societa Lancisiana di Roma, p. 257 (1888).
 Cushny, A. R.: Pharmacol. a. therap. Ed. 9, p. 439, 444 (1928).
 Dalma, G.: Jahres Berichte gesam. Physiol. 99, p. 203 (1936).
 Boll. Soc. ital. Biol. sper. 11, p. 791 (1936).
 Ann. d. Chim. anal. appl. 25, 569 (1935).
 Chem. Zentralblatt I, p. 1878 (1936).
 Don, G.: A gener. syst. of gard. and bot. vol. II, p. 423 (1832).
 Dorvault: l'Officine Ed. 16, p. 945 (1923).
 Dragendorff, G.: Arch. d. Pharmazie p. 82 (1896).
 Handb. d. Heilpflanzen p. 296 (1898).
 Drummond, P.: Lancet II, p. 763 (1880).

- Dujardin-Beaumetz: Therapeutic Gazette Bd. 8. p. 445 (1884).
- Eerelman, J.: Diss., Groningen (1933).
- Engler A.: die Pflanzenwelt Ost-Afrikas 196 B 516 (1895).
- Epstein: Zentralbl. f. Klin. Med. bd. 9, p. 161 (1888).
- Fischer: Pharmazeut. Zeit., p. 72 (1888).
- Gagnepain: Notul. system. d. Lecomte. Herbar du Mus. d. Paris Tii, fascic. 4, p. 111.
- Gallois, N. et Hardy, E.: Journ. de Pharm. et de Chim. (1876).
Bull. d. Soc. Chim. d. Paris 26, 39.
- Geszner, O.: Die Gift und Arzneipflanzen, p. 119 (1931).
- Ginkel, J. H. R. van: Diss. Utrecht (1930).
- Ginzberg, A. et Hohlberg, I.: XI congres intern. d. Pharmacie T 1 (1913).
- Glawatz.: Diss., Kiel (1891).
- Goldschmidt, T.: Zentralbl. f. Klin. Med. bd. 9, p. 121 (1888).
- Greth, H.: Deutsch. Zahnärztl. Woch. schr. 10, p. 455 (1928).
- Grönberg, J.: in Abderhalden Handb. d. biol. Arb. meth., p. 1496 Abt. IV T. 7, H. 8 (1928).
- Guillemin et Perrottet: Florae Senegambiae tentamen I. T. 55, p. 242, (1833).
- Gulik, L. van: Diss., Groningen (1936).
- Gutmann, G.: Berlin. Klin. Woch. schr., p. 260 (1888).
Deut. Mediz. Zeit. 21, p. 254 (1888).
- Guttmann, P.: Berlin. Klin. Woch. schr., p. 258 (1888). Deut. Mediz. Zeit. 21, p. 254 (1888).
- Haaxman: Pharm. in Ned. p. 218 (1888).
- Hagers: Handb. d. Pharm. Prax. Bd. 1, p. 1057.
- Harnack, E.: Berl. Klin. Woch. schr. 32, p. 759 (1895). Arch. d. Pharmazie Bd. 234, p. 561 (1896).
- Harnack, E. und Zaborcki, R.: Archiv. für exper. Pathologie Bd. 15, p. 403 (1882).
- Hartwich, C.: Chem. Zeit. p. 428 (1888).
Chem. Zeit. p. 906 (1890).
die Neuen Arzneidrogen p. 140, 378 (1897).
- Hatcher, R. A. and Brody, J. G.: Am. J. Pharm. 82. p. 360 (1910).
- Heckel: Répertoire de Pharmacie, décembre (1902).

- Heffter, A.: Handb. d. Exp. Pharm. Erg. W. Bd. I, p. 76 (1935).
- Henry, Th. A.: The plant alkaloids Ed. 2, p. 441 (1924).
- Herrmann, F.: mediz. Zentralbl., p. 973 (1888).
Wien. Klin. Woch.schr., p. 197 (1888).
- Hesse, E.: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 119, p. 259 (1927).
- Hesse, E. und Greth, H.: Med. Klin., p. 58, 457 (1928).
- Hirschfeld: Berlin. Klin. Woch.schr., p. 222 (1888).
- Howell, H. W. and Cooke, E.: J. of Physiol. 14, p. 198 (1893).
- Itallie, L. van en Bijlsma, U. G.: Toxicologie en Gerecht.
Geneesk. II, p. 548 (1930).
- Jacobj, C. und Roemer, C.: Arch. f. Path. und Pharm. Bd. 66,
p. 275 (1911).
- Jacobs, W. A. and Elderfield, R. C.: Science 80, p. 533
(1934).
J. Biol. Chem. 108, p. 497 (1935).
- Jacobs, W. A. e. a.: J. Biol. Chem. 67, p. 333 (1926).
J. Biol. Chem. 70, p. 1 (1926).
Physiol. Reviews 13, p. 222 (1933).
- Jahresberichte Fortschr. Pharmacie. Jahrg. 11, p. 223, 583 (1876).
- Kamerman, P.: So. Afr. J. Sci XXIII, p. 179 (1926).
- Kaposi, M.: Wiener Med. Woch.schr. p. 282 (1888).
- Karewski: Ther. Monat. heft No. 4 (1888).
Berl. Klin. Woch.schr. p. 220, 260 (1888).
Deutsch. Med. Woch.schr. No. 9 (1888).
- Knudson, A. and Dresbach, M.: Jour. Amer. Pharmaceut.
Assoc. XII, p. 390 (1923).
- Kobert, R.: Lehr. b. d. Intoxikationen (1906).
Kompendium d. Toxicol. Aufl. 5, p. 72 (1912).
- Koch, F.: Practic. Meth. in Biochem. (1934).
- Koller, C.: Wiener. Med. Woch.schr., p. 186 (1888).
- Koningstein, L.: Int. Klin. Rundschau No. 8, p. 252.
- Kraft, I.: Pflügers Arch. 204, p. 491 (1926).
- Laewen: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 51, p. 415 (1904).
- Langendorff, O.: Arch. f. Anat. u. Physiol. 284 (1885).
Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 70, p. 281 (1898).
Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 121, p. 54 (1908).
- Lendle, L.: Handb. d. exp. Pharmak. Erg. W., p. 76 (1935).
- Lewin, L.: Lancet, 190, 346 (1888).
Virchow's Archiv. Bd. CXI (1888).

- Berlin. Klin. Woch.schr., p. 61, 134 (1888).
 die Pfeilgifte p. 44, 81 (1894).
 die Naturwissenschaften Jhr. 7 H. 12, p. 181 (1919).
- Lewis, Th.: The mech. a. graph. registr. of heartbeat Ed. 3, Shaw and Sons (1925).
- Liebreich, O.: Berl. Klin. Woch.schr. p. 161, 190 (1888).
- Lipp: Wiener Klin. Med. Woch.schr. p. 354 (1888).
- Littré, E. et Robin, Ch.: Dictionn. d. Méd., Ed. 14, p. 933 (1878).
- Luciani, L.: Berichte d. Kön. sächs. Ges. d. Wiss. Math. Phys. Cl. Sitz. 21 Febr. (1873).
- Maplethorpe, C. W.: Pharmac. J. 111, p. 85 (1923).
- Martindale and Westcott: the Extra Pharmacop. Vol. 1, p. 853 (1932).
- Matsushima, K.: Fol. jap. pharmacol. 2, p. 30 (1926).
 Handb. d. exp. Pharmakol. von Heffter Erg. W. Bd. 1, p. 227.
- Merck, E.: Jahresberichte p. 75 (1895), p. 97 (1911), p. 49 (1916), p. 191 (1927), p. 117 (1928), Index p. 146 (1929), Jahresberichte p. 224 (1930).
- Meyer's Konv. Lexikon 6 (1909).
- Müller et Bentham: Flora australiensis II, p. 297.
- Müller, F.: Journ. Linn. soc. III, p. 158 (1859).
- Noyons, J.: Physiol. Dag. 23 Dec. Amsterdam (1921).
- Nünlist, A.: Schweiz. Monatschr. f. Zahnheilk. Bd. 38, No. 2 (1928).
- Oehrwall, H.: Skand. Arch. Physiol. 7, p. 222 (1897; 8, p. 1 (1898).
- Onodi, A.: Mediz. Zentralbl. p. 225 (1888).
- Os, D. van: Pharmaceut. Weekblad. No. 37, 38 (1937).
- Parke and Holmes: Pharm. J. and Trans. of Pharm. Soc. Gr. Brit. p. 917, 1085 (1891).
- Paus, R.: volg. med. Lindler Zahntechn. Rundschau No 16, p. 584 (1911).
- Pharmacopoeia, Commentar zur oesterreichischen- (1890).
- Pharmacop. of U. S.: p. 393, 403 (1926).
- Philippine Journal of Science: 4, p. 267 (1909).
- Planchon, L.: Extr. d. Ann. d. Mus. colon. de Mars. XV (1908) en XIX (1911).

- Planchonet Collin: Drogues simples, p. 483 (1896).
- Polak, J. B. en Terwen, A. J. L.: Ned. Tijdschr. v. Geneesk. B. p. 1389 (1917).
- Zeitschr. exp. Path. u. Ther. 19, p. 361 (1918).
- Power, F. B. and Salway, A. H.: Americ. J. of Pharmacy 84, p. 337 (1912).
- Quarterly Journal, a Yearbook of Pharmacy vol. IX, p. 299, (1936).
- Raymond—Hamet, M.: Rev. de Pharmacol. 2, p. 232, (1932).
- Real: Enzyklopädie der Ges. Pharmazie Bd. 6, p. 249 (1905).
- Remington, J. P. and Wood, H. C.: Dispensatory of the U. S. of A. Ed. 20, p. 1598 (1918).
- Reusz, A.: Intern. Klin. Rundschau p. 250 (1888).
- Richet, Ch.: Diction. de Physiologie p. 552 (1902) (met uitvoerige literatuuropgave).
- Samojloff, A.: Pflügers Arch. Bd. 155, p. 471 (1914).
- Santesson, C. G.: Skand. Arch. Physiol. 55, p. 230 (1929).
- „ „ „ 70, p. 102 (1934).
- „ „ „ 72, p. 92 (1935).
- Santi, R. e. Zweifel, B.: Bull. Soc. ital. Biol. spec. (1936).
- Atti, Soc. med.-chir. Padova ecc. 14, p. 320 (1936).
- Schebesta, P.: Bambuti, die Zwerge vom Kongo Brockhaus Verl. Leipzig (1932).
- Schnirer und Vierordt.: Enzyklop. d. Prak. Med. (1906).
- Schöler: Berl. Klin. Wochenschr., p. 202 (1888).
- Deut. med. Zeit., p. 171 (1888).
- Sée, G. et Bochefontaine: Compt. rend. T 1, p. 1366 (1880).
- Sée, G.: Semaine méd. No. 49 (1891).
- Stadelmann: Deutsches Arch. f. Klin. Medizin Bd. 65, p. 129 (1899).
- Stokvis, B. J.: Voordrachten over geneesmiddelleer Dl. 3, p. 11, 43 (1902).
- Stoll, A.: The Cardiac glycosides (1937).
- Trabucchi, E.: Atti. Soc. med.-chir. Padova ecc. 14, p. 531 (1936).
- Arch. Farmacol. sper. 64, 97 (1937).
- Trendelenburg, P.: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 63, p. 161 (1910).
- Tschesche, R.: Ergebnisse der Physiol. 38, p. 31 (1936).

- Tschirch, A.: Handb. d. Pharmakognosie Bd. II Abt. II, p. 1548 (1917).
 Handb. d. Pharmakognosie Bd. III Abt. I, p. 734 (1923).
 Tweedy, J.: Lancet p. 249 (1889).
 Vasilev, A.: Russk. fiziol. Z. 13, p. 157, 247 (1930).
 Watt, J. M. and Breyer Brandwijk: The medic. and poison. plants of South Afrika, p. 66 (1932).
 Weese, H.: Digitalis p. 75 (1936).
 Whitla, W.: Pharm. Mat. Med. Therap. Ed. 10, p. 546 (1915).
 Wildeman, E. de: Compagnie du Kasai. Mission permanente d'Etudes scientifiques.
 Résultats annotés Brussel p. 211 (1910).
 Wolffenstein, R.: Pflanzenalkaloide Aufl. 3, p. 438 (1922).
 Zijpp, J. W. van der: Diss., Groningen. (1931).